MEDICINA INTERNA Hoje

Suplemento RCM's

Abril de 2007 | Ano II | Nº 4
Trimestral

1.DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO: LOVENOX, solução injectável
2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Substância Activa : Enoxaparina sódica (DCI)
Solução injectável com 100 mg/ml de enoxaparina sódica nas seguintes dosagens:
- Seringas a 20 mg/0,2 ml;
- Seringas a 40 mg/0,4 ml;
- Seringas a 60 mg/0,6 ml;
- Seringas a 80 mg/0,8 ml;
- Seringas a 100 mg/1 ml;
- Ampolas a 20 mg/0,2 ml;
- Ampolas a 40mg/ml;
- Recargas de auto-injector a 20 mg/0,2 ml;
- Recargas de auto-injector a 40 mg/0,4 ml
- Frasco multidose para injectáveis a 200mg/2ml
- Frasco multidose para injectáveis a 500mg/5ml

Solução injectável com 150 mg/ml de enoxaparina sódica nas seguintes dosagens :
- Seringas a 90 mg/0,6 ml
- Seringas a 120 mg/0,8 ml
- Seringas a 150 mg/1 ml

Excipientes, ver 6.1.
3.FORMA FARMACÊUTICA: Solução injectável em seringas pré-cheias ou em seringas incorporadas numa recarga de auto-injector, para administração subcutânea. 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS; 4.1. Indicações Terapêuticas -Tratamento profiláctico da doença tromboembólica de origem venosa, nomeadamente em cirurgia ortopédica e em cirurgia geral. -Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos acamados devido a doença aguda, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves ou doenças reumatológicas. Tratamento da trombose venosa profunda, com ou sem embolismo pulmonar. -Tratamento da angina instável e do enfarte do miocárdio sem onda Q, em administração concomitante com aspirina. -Prevenção da coagulação no circuito de circulação extra-corporal na hemodiálise. 4.2. Posologia e Modo de Administração; Posologia: Profilaxia da doença tromboembólica em doentes cirúrgicos, Nos doentes com risco tromboembólico moderado, a dose recomendada é 20 mg de enoxaparina numa injecção diária, por via subcutânea. Nos doentes com alto risco tromboembólico, particularmente em cirurgia ortopédica, a posologia da enoxaparina será de 40 mg numa injecção diária, por via subcutânea. Em cirurgia geral, a primeira injecção será efectuada cerca de duas horas antes da intervenção. Em cirurgia ortopédica, a primeira injecção será dada 12 horas antes da intervenção. O tratamento com enoxaparina é geralmente prescrito por um período médio de 7 a 10 dias. Em certos doentes, pode ser necessário um tratamento mais prolongado e a administração de enoxaparina deve prolongar-se enquanto existir o risco de tromboembolismo venoso e até o doente passar a regime ambulatório. Em cirurgia ortopédica, recomenda-se a continuação da terapêutica com 40 mg uma vez por dia durante três semanas, após a terapêutica inicial. Para recomendações sobre os intervalos de administração em casos de anestesia espinal/epidural ou em procedimentos de revascularização coronária percutânea consulte a secção Advertências. - Profilaxia do tromboembolismo venoso em doentes não cirúrgicos: A dose recomendada é 40 mg de enoxaparina numa injecção diária, por via subcutânea. O tratamento com enoxaparina é geralmente prescrito por um período mínimo de 6 dias, sendo prolongado até à recuperação total da mobilidade pelo doente, num período máximo de 14 dias. -Tratamento da trombose venosa profunda: A dose recomendada é de 1,5 mg/Kg de peso, administrada numa injecção subcutânea diária, ou em alternativa, 1 mg/Kg administrada de 12 em 12 horas. Em doentes com perturbações tromboembólicas complicadas, recomenda-se a dose de 1 mg/kg duas vezes por dia. O tratamento tem normalmente a duração de 10 dias. Deve associar-se uma terapêutica anticoagulante oral quando apropriado e o tratamento com enoxaparina deve ser mantido até se alcançar um efeito terapêutico anticoagulante (Índice de Normalização Internacional 2 a 3). -Tratamento da angina instável e enfarte do miocárdio sem onda Q: A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/Kg de peso, administrada por injecção subcutânea de 12 em 12 horas, em associação com aspirina por via oral (100 a 325 mg por dia). O tratamento com enoxaparina nestes doentes deve ter a duração mínima de 2 dias e ser continuado até à estabilização clínica. A duração habitual do tratamento é de 2 a 8 dias. -Prevenção da coagulação extra-corporal na hemodiálise: A dose recomendada de enoxaparina é de 1 mg/Kg de peso. Nos doentes com elevado risco hemorrágico, a dose deve ser reduzida para 0,5 mg/kg com sistema de aporte vascular duplo, ou para 0,75 mg/kg com sistema de aporte vascular simples. Durante a hemodiálise, a enoxaparina deve ser injectada no ramo arterial do circuito de diálise no início de cada sessão. Esta dose é geralmente suficiente para uma sessão de hemodiálise de 4 horas. Em caso de aparecimento de resíduos de fibrina, p. ex. numa sessão mais longa, poderá administrar-se uma nova dose de 0,5 a 1 mg/kg.Grupos Especiais: Crianças - A segurança e a eficácia da enoxaparina em crianças não foram ainda estabelecidas. Idosos - Não é necessário qualquer redução de dose nos idosos, salvo em caso de insuficiência renal conforme descrito a seguir (ver Precauções: Hemorragias em idosos; Farmacocinética: Idosos). Insuficientes renais - (ver Precauções: Insuficiência renal; Farmacocinética: Insuficientes renais). Insuficiência renal grave - Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) é necessário efectuar um ajuste posológico em conformidade com os quadros seguintes:

- Regime Terapêutico

Posologia normal	Insuficiência renal grave
1 mg/kg 2 vezes ao dia	1 mg/kg 1 vez ao dia
1,5 mg/kg 1 vez ao dia	1 mg/kg 1 vez ao dia

Regime Profilático

Posologia normal	Insuficiência renal grave
40 mg 1 vez ao dia	20 mg 1 vez ao dia
20 mg 1 vez ao dia	20 mg 1 vez ao dia

Estes ajustes de posologia não se aplicam à indicação em hemodiálise. Insuficiência renal moderada ou ligeira. Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa. Insuficientes hepáticos. Dada a inexistência de estudos clínicos com insuficientes hepáticos, recomenda-se particular precaução nestes doentes. Modo de Administração Subcutânea. A injecção subcutânea de enoxaparina deve ser dada de preferência com o doente em decúbito dorsal, no tecido subcutâneo profundo face antero-lateral e postero-lateral da parede abdominal, alternadamente do lado direito e do lado esquerdo. A seringa pré-cheia descartável está pronta para uso imediato. Não se deve expelir o ar das seringas de 20 mg e 40 mg antes da injecção a fim de evitar perca de medicamento. A agulha deve ser totalmente introduzida na vertical numa prega cutânea feita entre o polegar e o indicador. A prega cutânea deve ser mantida durante a injecção. Não se deve friccionar o local da injecção após a administração. As recargas são utilizadas com o auto-injector apropriado, e estão indicadas para uso em auto-administração. 4.3.Contra-indicações: Hipersensibilidade à enoxaparina, ou à heparina e seus derivados, incluindo outras heparinas de baixo peso molecular. Hemorragia activa ou situações de risco elevado de hemorragia não controlável, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico recente. Anestesia loco-regional na cirurgia electiva em doentes que estejam a receber doses terapêuticas (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia). Quando se utilizam apenas doses profiláticas (40 mg/dia ou menos) esta contra-indicação não se aplica. 4.4.Advertências e Precauções Especiais de Utilização, Advertências: - As diferentes heparinas de baixo peso molecular não devem ser usadas alternativamente pois diferem quanto aos processos de fabrico, peso molecular, actividade anti-Xa específica, sistema de unidades e dosagem. Isto resulta em diferenças na farmacocinética e na actividade biológica (p.ex. actividade antitrombina e interacções com as plaquetas). Deve, por isso, respeitar-se o modo de administração de cada uma. - A enoxaparina deve ser usada com extrema precaução em caso de antecedente de trombocitopénia induzida por outra heparina, com ou sem trombose. O risco de trombocitopénia pode persistir durante vários anos. Em caso de suspeita de antecedentes de trombocitopénia, os testes de agregação plaquetária in vitro têm pouco valor preditivo. Nestes casos, a decisão de administrar enoxaparina deve ser tomada em conformidade com a opinião dum especialista nesta área. Anestesia espinal/epidural. Tal como com outros anticoagulantes, foram relatados casos raros de hematomas neuraxiais com o uso de enoxaparina em doentes sujeitos a anestesia espinal/epidural ou a punção espinal, que produziram paralisia prolongada ou permanente (ver Efeitos Indesejáveis). Estes eventos são raros com posologia de 40 mg/dia ou inferior. O risco é maior com posologias mais elevadas de enoxaparina, com a persistência do cateterismo epidural no pós-operatório, ou com o uso concomitante de outros medicamentos que afectam a hemostase tais como AINEs (ver Interacções Medicamentosas e Outras). O risco também é aumentado pela punção neuraxial traumática ou repetida. Para reduzir o risco potencial de hemorragia associada ao uso concomitante de enoxaparina com anestesia/analgesia epidural ou espinal deve considerar-se o perfil do doente e as características farmacocinéticas do fármaco (ver Propriedades Farmacocinéticas). A colocação ou remoção do catéter é mais aconselhada quando o efeito anticoagulante da enoxaparina for mínimo. A colocação e remoção do catéter deve ser efectuada 10 a 12 horas após a administração de enoxaparina nas doses para a profilaxia da TVP. Nos doentes a receber doses superiores (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5 mg/kg uma vez ao dia) o uso de anestesia loco-regional está contra-indicado (ver Contra-indicações). Se o catéter permanecer colocado durante mais de 24 horas após a cirurgia, o momento da remoção do catéter é de extrema importância. O catéter deve ser retirado 24 horas após a última dose de enoxaparina a fim de permitir a normalização do estado de coagulação do doente. A dose seguinte de enoxaparina deve ser administrada pelo menos 4 horas após a remoção do catéter. Se o médico decidir administrar terapêutica anticoagulante no contexto de anestesia epidural/espinal, esta deve ser efectuada sob uma vigilância cuidada e uma monitorização frequente para detectar os sinais e sintomas de perturbação neurológica, tais como dor na linha média dorsal, deficiências sensoriais e motoras (dormência ou fraqueza nos membros inferiores), perturbações intestinais e/ou urinárias devem ser controlados. Os enfermeiros devem ser treinados para detectarem estes sinais e sintomas. Os doentes devem ser instruídos para informarem imediatamente o enfermeiro ou o médico caso experimentem alguns destes sinais ou sintomas. Em caso de suspeita de sinais ou sintomas de hematoma neuraxial, é necessário proceder urgentemente ao diagnóstico e tratamento, incluindo a descompressão da medula espinal. Procedimentos de revascularização coronária percutânea. A fim de minimizar o risco de hemorragia subsequente à exploração vascular durante o tratamento da angina instável, a bainha do acesso vascular deve permanecer colocada durante 6 a 8 horas após a administração de enoxaparina. A próxima dose do medicamento não deve ser administrada antes de 6 a 8 horas após a remoção da bainha. O local da intervenção deve ser vigiado para detectar sinais de hemorragia ou de formação de hematoma. Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. O uso de enoxaparina na profilaxia do tromboembolismo em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas não foi adequadamente estudado. Num ensaio clínico com mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina (1 mg/kg bid) para reduzir o risco de tromboembolismo, 2 de 8 mulheres desenvolveram coágulos que provocaram o bloqueio da válvula e levaram à morte da mãe e do feto. Em uso pós-comercialização foram relatados casos isolados de trombose da válvula em mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas tratadas com enoxaparina para a tromboprofilaxia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo (ver Precauções de utilização: Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas).Testes laboratoriais. Nas doses utilizadas na profilaxia do tromboembolismo venoso, a enoxaparina não tem influência significativa no tempo de hemorragia e nos testes globais de coagulação, não modifica a agregação plaquetária nem a fixação do fibrinogénio sobre as plaquetas. Em doses superiores, podem ocorrer aumentos do aPTT (tempo parcial de tromboplastina activado) e ACT (tempo de coagulação activado). Os aumentos no aPTT e ACT não estão linearmente correlacionados com o aumento da actividade antitrombótica do enoxaparina, e como tal são inadequados e inconsistentes para a monitorização da actividade da enoxaparina. Precauções de utilização: - Não administrar por via intramuscular. - A enoxaparina deve ser usada com precaução em situações com aumento do potencial hemorrágico, tais como: - alterações da hemostase; - antecedentes de úlcera péptica; - acidente isquémico recente; - hipertensão arterial grave não controlada; - retinopatia diabética; - neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recentes. - administração concomitante de medicamentos que interferem na hemostase (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). - Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. O uso de enoxaparina não foi adequadamente estudado na profilaxia do tromboembolismo em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas. Foram relatados casos isolados de trombose da válvula cardíaca prostética em doentes com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas que receberam enoxaparina para a tromboprofilaxia. Factores de interferência, incluindo doença subjacente e dados clínicos insuficientes, limitam a avaliação destes casos. Alguns destes casos eram mulheres grávidas, nas quais a trombose levou à morte da mãe e do feto. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo (ver Advertências: Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas). Hemorragias nos Idosos. Não se observa qualquer aumento na tendência para hemorragias nos idosos com as doses profiláticas. Os doentes idosos (em especial doentes com mais de 80 anos) podem apresentar maior risco de complicações hemorrágicas com as doses terapêuticas. Recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa (ver Posologia: Idosos; Farmacocinética: Idosos). Insuficiência Renal. Em doentes com insuficiência renal há um aumento da exposição à enoxaparina o que aumenta o risco de hemorragia. Dado que a exposição à enoxaparina é significativamente aumentada em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) recomenda-se um ajuste posológico para os regimes terapêutico e profilático. Embora não seja recomendado nenhum ajuste de posologia nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina 30-50 ml/min) ou ligeira (depuração da creatinina 50-80 ml/min) aconselha-se uma vigilância clínica cuidadosa. (ver Posologia: Insuficientes renais; Farmacocinética: Insuficientes renais). Baixo peso. Observou-se um aumento da exposição à enoxaparina com as doses profiláticas (não ajustadas ao peso) em mulheres de baixo peso (<45 kg) e homens de baixo peso (<57 kg,) o que pode provocar um maior risco de hemorragia. Portanto recomenda-se vigilância clínica cuidadosa nestes doentes (ver Farmacocinética: Peso corporal). Monitorização biológica. O risco de trombocitopénia induzida pela heparina também existe com as heparinas de baixo peso molecular. Em caso de ocorrência, surge normalmente entre o 5º e o 21º dia após o início da terapêutica com enoxaparina.

Recomenda-se portanto uma contagem das plaquetas antes do tratamento e depois regularmente durante o período de tratamento. Caso se verifique uma diminuição significativa do número de plaquetas (de 30 a 50 % do valor inicial), o tratamento com enoxaparina deve ser interrompido imediatamente, sendo instituída uma terapêutica alternativa. 4.5. Interacções Medicamentosas e Outras: Antes de se iniciar a terapêutica com enoxaparina, recomenda-se a descontinuação doutros medicamentos que interferem na hemostase, excepto quando expressamente indicados. Estas associações incluem medicamentos tais como: -Ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, antiinflamatórios não esteróides; -Dextrano 40, ticlopidina e clopidogrel; -Glucocorticóides sistémicos; -Trombolíticos e anticoagulantes; -Outros fármacos anti-agregantes plaquetares incluindo os antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa. Em caso de indicação para a terapêutica combinada a enoxaparina deve ser usada com precaução e com monitorização biológica apropriada. 4.6. -Gravidez e Aleitamento. - Gravidez: Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de propriedades embriotóxicas ou teratogénicas, sendo a passagem da enoxaparina através da barreira placentária mínima nos ratos. Em seres humanos, não se observou passagem da enoxaparina através da barreira placentária no segundo trimestre de gravidez. Não há dados disponíveis sobre o primeiro e o terceiro trimestres. Os dados disponíveis da utilização clínica da enoxaparina na gravidez não revelaram indícios de potencial teratogénico. No entanto, como não existem ensaios clínicos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a utilização da enoxaparina durante a gravidez deve ser limitada aos casos de absoluta necessidade médica. As mulheres grávidas submetidas a terapêutica anticoagulante, incluindo a enoxaparina, têm um risco acrescido de hemorragia. As mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas podem apresentar um risco aumentado de tromboembolismo (Ver Advertências: Mulheres grávidas com válvulas cardíacas prostéticas mecânicas e Precauções de utilização: Válvulas cardíacas prostéticas mecânicas). Aleitamento: A concentração de enoxaparina no leite de ratos lactantes é muito baixa. Não se sabe se a enoxaparina é excretada no leite materno humano. Embora a absorção oral pelo recémnascido seja improvável, por precaução, não é aconselhável o tratamento com enoxaparina durante o aleitamento. 4.7. - Efeitos sobre a Capacidade de Condução e Utilização de Máquinas: Nenhuns. 4.8. -Efeitos Indesejáveis: A classificação abaixo descrita para os efeitos indesejáveis encontra-se de acordo com a terminologia utilizada internacionalmente: Muito frequentes: >1/10; Frequentes: >1/100, <1/10; Pouco frequentes: >1/1 000, <1/100; Raros: >1/10 000, <1/1 000; Muito raros: <1/10 000 (incluindo comunicações isoladas). Doenças do Sangue e do Sistema Linfático: Frequentes: Tal como com outros anticoagulantes, podem ocorrer hemorragias na presença de factores de risco associados, tais como: lesões orgânicas susceptíveis de hemorragia, procedimentos invasivos e certas associações medicamentosas (ver Interacções Medicamentosas e Outras). Casos de trombocitopénia ligeira e transitória têm sido observados durante os primeiros dias de tratamento. Muito raros: -Foram relatados casos de hemorragias graves, incluindo hemorragia retroperitoneal e intracraniana. Alguns destes casos foram fatais. Foram relatados casos de hematomas neuraxiais com o uso concomitante de enoxaparina e anestesia espinal/epidural ou punção espinal. Estes eventos produziram graus variados de danos neurológicos, incluindo paralisia prolongada ou permanente (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização). Doenças do Sistema Imunitário: Raros: Foram relatados casos raros de trombocitopénia imuno-alérgica, com trombose. Em alguns casos a trombose foi complicada por enfarte do órgão ou isquémia dos membros. (ver Advertências e Precauções Especiais de Utilização). Muito raros: Podem ocorrer casos de reacções alérgicas cutâneas (erupções bulhosas) ou sistémicas, que levam por vezes à suspensão do tratamento. Foram relatados casos de hipersensibilidade com vasculite cutânea. Perturbações gerais e alterações no local de administração: Frequentes: A injecção subcutânea de enoxaparina pode ser acompanhada de dor, hematoma e ligeira irritação local. Raros: Raramente, surgem nódulos inflamatórios no local da injecção, que não são bolsas quísticas de enoxaparina. Estes casos desaparecem após alguns dias sem necessidade de descontinuar o tratamento. Muito raros: Foram observados alguns casos excepcionais de necrose cutânea no local da injecção, quer com a heparina convencional quer com as heparinas de baixo peso molecular. Estes efeitos são precedidos do aparecimento de púrpura ou de placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, com ou sem sintomas gerais. Neste caso, é necessário suspender imediatamente o tratamento. Exames complementares de diagnóstico: Frequentes:Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de enzimas hepáticas. Raros: Foram relatados aumentos assintomáticos e reversíveis do número de plaquetas. 4.9. -Sobredosagem: Sintomas: - A sobredosagem acidental após administração intravenosa ou subcutânea de doses elevadas de enoxaparina poderá originar complicações hemorrágicas. Em caso de administração oral, mesmo em grandes doses, é pouco provável que haja absorção significativa de enoxaparina. Antídotos e tratamento: A enoxaparina pode ser, em grande parte, neutralizada pela injecção intravenosa lenta de protamina (sulfato ou cloridrato). A dose de protamina depende da dose de enoxaparina injectada: 1 mg de protamina para neutralizar a actividade anti-IIa produzida por 1 mg de enoxaparina, se a enoxaparina tiver sido administrada nas últimas 8 horas. Se a enoxaparina tiver sido administrada há mais de 8 horas ou se for necessário administrar uma dose suplementar de protamina, deve utilizar-se uma perfusão com 0,5 mg de protamina por 1 mg de enoxaparina. Após 12 horas da administração de enoxaparina, pode não ser necessário administrar protamina. Nestas condições, e mesmo com doses elevadas de protamina, a actividade anti-Xa não é nunca totalmente neutralizada (máximo 60%). 5. -PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS: Classificação Fármaco-terapêutica: 4.3.1.1 Heparinas. ATC: B 01 AB 05 5.1. -Propriedades Farmacodinâmicas - A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular com um peso molecular médio de cerca de 4.500 daltons. O fármaco activo é um sal sódico. A distribuição do peso molecular é: <2 000 daltons 20%; 2 000 a 8 000 daltons 68%;>8 000 daltons 18%. - A enoxaparina sódica é obtida através da despolimerização alcalina de um ester de benzilo da heparina. Esta estrutura é caracterizada pelo grupo ácido 2-O-sulfo-4-enepyranosuronic no fim não reduzido e no final da cadeia não reduzido de 2-N,6-O-disulfo-D-glucosamina. Cerca de 20% (intervalo entre 15% e 25%) da estrutura da enoxaparina contém um derivado anidro 1,6 no final reduzido da cadeia polissacarídea. É caracterizada in vitro por possuir uma actividade anti-Xa elevada (cerca de 100 UI/mg) e uma fraca actividade anti-IIa ou anti-trombina (cerca de 28 UI/mg). Os parâmetros farmacodinâmicos estudados em voluntários saudáveis para a enoxaparina nas concentrações de 100 a 200 mg/ml são comparáveis. Dados Clínicos no Tratamento da Angina Instável e do Enfarte do Miocárdio sem Onda Q. Num grande estudo clínico, foram incluídos 3.171 doentes na fase aguda da angina instável ou do enfarte do miocárdio sem onda Q, aos quais foi administrado enoxaparina subcutânea (1 mg/kg de 12/12 horas) ou heparina não fraccionada (dose ajustada de acordo com o TTPa) em associação com aspirina (100 a 325 mg/dia). Os doentes foram tratados em hospital durante um mínimo de 2 dias e um máximo de 8 dias, até estabilização clínica, processo de revascularização ou alta do hospital. Fez-se o seguimento dos doentes até 30 dias. Em comparação com a heparina, a enoxaparina diminuiu significativamente a incidência de angina recorrente, enfarte do miocárdio e morte, com uma redução do risco relativo de 16,2 % no dia 14, que foi mantida durante o período de 30 dias. Além disso, menos doentes do grupo de enoxaparina foram submetidos a revascularização, quer por angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), quer por bypass da artéria coronária (CABG), correspondendo a uma redução do risco relativo de 15,8 % no dia 30. 5.2. - Propriedades Farmacocinéticas: Os parâmetros farmacocinéticos da enoxaparina foram estudados primariamente a partir da evolução no tempo da actividade anti-Xa plasmática e também da actividade anti-IIa, nas várias doses recomendadas, após administração subcutânea em dose única ou em dose repetida, e após administração intravenosa em dose única. A determinação quantitativa da actividade anti-Xa e anti-IIa nos estudos farmacocinéticos foi efectuada por métodos amilolíticos validados com substratos específicos e um padrão de enoxaparina calibrado face ao padrão internacional para HBPMs (NIBSC). Biodisponibilidade e absorção: Com base na actividade anti-Xa, a biodisponibilidade absoluta da enoxaparina após injecção subcutânea é próxima de 100 %. O volume da injecção e a concentração da dose no intervalo de 100-200 mg/ml não afecta os parâmetros farmacocinéticos em voluntários saudáveis. A actividade plasmática anti-Xa máxima é atingida em média ao fim de 3 a 5 horas, atingindo valores aproximados de 0,2, 0,4, 1,0 e 1,3 UI anti-Xa/ml após injecção subcutânea única de doses de 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg, respectivamente. A farmacocinética da enoxaparina parece ser linear no intervalo das doses recomendadas. A variabilidade intra-doente e inter-doentes é baixa. Após administração subcutânea repetida de regimes de 40 mg uma vez ao dia e 1,5 mg/kg uma vez ao dia em voluntários saudáveis, a fase estável é alcançada no dia 2 com um índice de exposição médio cerca de 15% superior que após uma dose única. Os níveis de actividade da enoxaparina na fase estável são bem preditos pela farmacocinética de dose única. Após administração subcutânea repetida no regime de 1 mg/kg duas vezes ao dia, a fase estável é alcançada a partir do dia 3 a 4 com uma exposição média cerca de 65% superior que após dose única e com níveis médios de pico e de vale cerca de 1,2 e 0,52 UI/ml, respectivamente. Com base na farmacocinética da enoxaparina esta diferença na fase estável é esperada e está dentro do intervalo terapêutico. A actividade anti-IIa plasmática após administração subcutânea é aproximadamente dez vezes menor que a actividade anti-Xa. A actividade anti-IIa máxima é observada cerca de 3 a 4 horas após a injecção subcutânea e atinge 0,13 UI/ml e 0,19 UI/ml após administração repetida de 1 mg/kg duas vezes ao dia e 1,5 mg/kg uma vez ao dia, respectivamente. Distribuição: - O volume de distribuição da actividade anti-Xa da enoxaparina é cerca de 5 litros e é próximo do volume sanguíneo. Eliminação e Metabolismo: - A enoxaparina é uma substância de baixa depuração, com uma média de depuração plasmática anti-Xa de 0,74 L/h após uma perfusão intravenosa de 1,5 mg/kg durante 6 horas. A eliminação parece ser monofásica com uma semi-vida de cerca de 4 horas após uma administração subcutânea única e cerca de 7 horas após administração repetida. A enoxaparina sódica é primariamente metabolizada no fígado por dessulfação e/ou despolimerização em entidades de peso molecular inferior com uma actividade biológica muito mais reduzida. A depuração renal de fragmentos activos representa cerca de 10% da dose administrada e a excreção renal total de fragmentos activos e não-activos é cerca de 40% da dose. Grupos Especiais: - Idosos, Com base nos resultados duma análise farmacocinética populacional, o perfil cinético da enoxaparina não é diferente em idosos em comparação com indivíduos mais jovens, desde que a função renal esteja preservada. No entanto, dado que a função renal costuma diminuir com a idade, os indivíduos idosos podem apresentar uma redução da eliminação de enoxaparina (ver Precauções: Hemorragias nos idosos; Posologia: Idosos). Insuficientes renais: - Observou-se uma relação linear entre a depuração plasmática anti-Xa e a depuração da creatinina na fase estável, o que indica uma diminuição da depuração da enoxaparina em doentes com função renal reduzida. Na fase estável, a exposição anti-Xa representada pela AUC é marginalmente aumentada na insuficiência renal ligeira (depuração de creatinina 50-80 ml/min) e moderada (depuração de creatinina 30-50 ml/min), após administração subcutânea repetida de doses de 40 mg uma vez ao dia. Em doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) a AUC na fase estável é significativamente aumentada, em média 65%, após doses subcutâneas repetidas de 40 mg uma vez ao dia (ver Precauções: Insuficiência renal; Posologia: Insuficientes renais). Peso corporal: - Após administração subcutânea repetida de 1,5 mg/kg uma vez ao dia, a AUC é marginalmente mais elevada na fase estável em voluntários saudáveis obesos (IMC 30-48 kg/m•5f) em comparação com indivíduos de controlo não obesos, embora a Ámax não seja aumentada. Observa-se uma menor depuração ajustada ao peso nestes indivíduos com a administração subcutânea. Quando se administraram doses não ajustadas ao peso, verificou-se que, após uma administração subcutânea única de 40 mg, a exposição anti-Xa é 50% mais elevada em mulheres com baixo peso (<45 kg) e 27% mais elevada em homens com baixo peso (<57 kg) em comparação com indivíduos de controlo com peso normal (ver Precauções: Baixo peso). Hemodiálise: - Num único estudo, a taxa de eliminação foi aparentemente similar, mas a AUC foi duas vezes mais elevada do que na população de controlo, após administração intravenosa de doses únicas de 0,25 ou 0,5 mg/kg. 5.3. Dados de segurança pré-clínicos: - Não foram realizados estudos a longo termo em animais para avaliar o potencial carcinogénico da enoxaparina. A enoxaparina não revelou mutagenicidade nos testes in vitro, incluindo o teste de Ames, teste mutagénico em células de linfoma de rato, teste de aberração cromossómica em linfócitos humanos e no teste in vivo de aberração cromossómica na medula óssea de ratos. Demonstrou-se que a enoxaparina não tem efeito na performance da fertilidade e na reprodutividade de rato machos e fêmeas em doses de 20 mg/Kg/dia administradas por via subcutânea. Foram realizados estudos teratológicos em ratos e coelhos fêmeas grávidas em doses de 30 mg/Kg/dia administradas por via subcutânea. Não há registo de efeitos teratogénicos ou fetotoxicidade por administração de enoxaparina. Para além dos efeitos anticoagulantes da enoxaparina, não se verificaram efeitos adversos na administração de doses de 15 mg/Kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea durante 13 semanas quer em ratos quer em cães e de doses de 10 mg/Kg/dia em estudos de toxicidade subcutânea e intravenosa durante 26 semanas quer em ratos quer em macacos. 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS; 6.1.Lista dos Excipientes Água para preparações injectáveis; 6.2. Incompatibilidades Não descritas. Não misturar com outros produtos. 6.3 Prazo de Validade Solução injectável de 100 mg/ml: 36 meses; Solução injectável de 150 mg/ml: 24 meses 6.4. Precauções Particulares de Conservação Conservar a temperatura igual ou inferior a 25o C. Não congelar. 6.5. Natureza e Conteúdo do Recipiente: LOVENOX 20 mg e 40 mg : Seringas de vidro tipo I de 0,5 ml, em embalagens com 2, 6 ou 50 seringas pré-cheias a 20 mg/0,2 ml e a 40 mg/0,4 ml ou ampolas em embalagens com 2 unidades a 20 mg/0,2 ml e a 40 mg/0,4 ml. LOVENOX 60 mg, 80 mg e 100 mg : Seringas de vidro tipo I de 1 ml, graduadas, em embalagens com 2, 6 ou 50 seringas pré-cheias a 60 mg/0,6 ml, a 80 mg/0,8 ml e a 100 mg/1 ml; LOVENOX Recargas 20 mg e 40 mg : Seringas de vidro tipo I de 0,5 ml, incorporadas em cartuchos de recarga para auto-injector, em embalagens com 2, 6 ou 50 recargas a 20 mg/0,2 ml e a 40 mg/0,4 ml. LOVENOX Frascos multi-dose 200 mg e 500 mg: Frascos multi-dose em embalagens com 1 frasco para injectáveis a 200 mg/2 ml e a 500 mg/5 ml. LOVENOX 90 mg, 120 mg e 150 mg : Seringas de vidro tipo I de 1 ml, graduadas, em embalagens com 2, 6 ou 50 seringas pré-cheias a 90 mg/0,6 ml, a 120 mg/0,8 ml e a 150 mg/1 ml 6.6. Instruções de Utilização / Manuseamento: (ver Posologia e Modo de Administração) Recargas de auto-injector: O doente deve ser aconselhado a ler atentamente o Manual de Utilização fornecido com o dispositivo auto-injector, em particular no que respeita a precauções para o seu correcto manuseamento. 7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO; AVENTIS PHARMA, LDA Empreendimento Lagoas Park, Edifício 7 – 3o Piso, 2740-244 Porto Salvo. 8.NUMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: - Seringas a 20 mg/0,2 ml : (2) 2046688; (6) 2308682; (50) 2263283; - Seringas a 40 mg/0,4 ml : (2) 2046787; (6) 2308781; (50) 2263382; - Seringas a 60 mg/0,6 ml : (2) 2529584; (6) 2841781; (50) 2841880; - Seringas a 80 mg/0,8 ml : (2) 2529683; (6) 2841989; (50) 2842086; - Seringas a 100 mg/1 ml : (2) 2529782; (6) 2842185; (50) 2842284; - Ampolas a 20mg/0,2 ml: (2) 2046282; - Ampolas a 40mg/0,4 ml: (2) 2046589; - Recargas a 20 mg/0,2 ml: (2) 2924181; (6) 2924280; (50) 2924389; - Recargas a 40 mg/0,4 ml : (2) 2924488; (6) 2924587; (50) 2924686; - Seringas a 90 mg/0,6 ml : (2) 3136785; (6) 3136884; (50) 3136983; - Seringas a 120 mg/0,8 ml : (2) 3136488; (6) 3136587; (50) 3136686; - Seringas a 150 mg/1 ml : (2) 3136181; (6) 3136280; (50) 3136389; - Frasco multidose para injectáveis a 200mg/2ml: (1) 2046381; - Frasco multidose para injectáveis a 500mg/5ml: (1) 2046480. Algumas apresentações podem não estar comercializadas. 9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: - Solução injectável a 100 mg/ml: 20-12-1991 (20 e 40 mg); 7-06-1997 (60, 80 e 100 mg) - Solução injectável a 150 mg/ml: 30-03-2000 Data de Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 30-03-2005 10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Agosto de 2005. Medicamento Sujeito a Receita Médica.

		R.Geral(70%)		R.Especial(85%)	
	PVP	ESTADO	UTENTE	ESTADO	UTENTE
LOVENOX®20mg - 2 ser	5,28 euros	3,70 euros	1,58 euros	4,49 euros	0,79 euros
LOVENOX®20mg - 6 ser	12,30 euros	8,61 euros	3,69 euros	10,46 euros	1,85 euros
LOVENOX®40mg - 2 ser	9,47 euros	6,63 euros	2,84 euros	8,05 euros	1,42 euros
LOVENOX®40mg - 6 ser	24,14 euros	16,90 euros	7,24 euros	20,52 euros	3,62 euros
LOVENOX®60mg - 2 ser	12,06 euros	8,44 euros	3,62 euros	10,25 euros	1,81 euros
LOVENOX®60mg - 6 ser	33,23 euros	23,26 euros	9,97 euros	28,25 euros	4,98 euros
LOVENOX®80mg - 2 ser	16,08 euros	11,26 euros	4,82 euros	13,67 euros	2,41 euros
LOVENOX®80mg - 6 ser	41,98 euros	29,39 euros	12,59 euros	35,68 euros	6,30 euros
LOVENOX®100mg - 2 ser	20,11 euros	14,08 euros	6,03 euros	17,09 euros	3,02 euros
LOVENOX®100mg - 6 ser	51,01 euros	35,71 euros	15,30 euros	43,36 euros	7,65 euros

Telzir® 700 mg comprimidos revestidos por película. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada comprimido revestido por película contém 700 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir). Ver Lista de excipientes. FORMA FARMACÊUTICA Comprimidos revestidos por película. Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, oblongos, biconvexos e com gravação GXLL7 numa das faces. INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações terapêuticas Telzir, em associação com doses baixas de ritonavir, está indicado no tratamento de adultos infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (VIH-1), em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. Em doentes sujeitos a tratamento prévio moderado com antirretrovíricos, Telzir em associação com doses baixas de ritonavir não demonstrou ser tão eficaz como lopinavir/ritonavir. A utilização de Telzir em associação com doses baixas de ritonavir em doentes previamente sujeitos a terapêutica altamente potente não foi suficientemente estudada. Em doentes sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP), a escolha de Telzir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na sua história terapêutica (ver Propriedades farmacodinâmicas). Posologia e modo de administração Telzir deve apenas ser administrado com doses baixas de ritonavir como um intensificador farmacocinético de amprenavir, e em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. O Resumo das Características do Medicamento ritonavir deve ser consultado antes do início da terapêutica com Telzir. A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infecção pelo VIH. Telzir (fosamprenavir) é um pró-fármaco de amprenavir e não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo amprenavir. Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado. Adultos (idade igual ou superior a 18 anos): Para doentes com e sem tratamento prévio com antirretrovíricos a dose recomendada é 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos (ver Propriedades farmacodinâmicas). Recomenda-se precaução se as doses recomedadas de fosamprenavir com ritonavir acima descritas forem excedidas (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Crianças (idade inferior a 12 anos) e adolescentes (12 a 17 anos de idade): Telzir com ritonavir não é recomendado em crianças com idade inferior a 12 anos ou adolescentes com idade entre os 12 e os 17 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia (ver Propriedades farmacocinéticas). Idosos (idade superior a 65 anos): A farmacocinética de fosamprenavir não foi estudada nesta população de doentes (ver Propriedades farmacocinéticas). Insuficiência renal: Não se considera necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal (ver Propriedades farmacocinéticas). Insuficiência hepática: A informação sobre a administração concomitante de Telzir e ritonavir em doentes com insuficiência hepática é limitada, não se podendo recomendar uma posologia específica. Assim, Telzir em associação com ritonavir deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada e está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver Contra-indicações, Advertências e precauções especiais de utilização e Propriedades farmacocinéticas). Telzir é administrado oralmente. Telzir comprimidos com ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentos. Contra-indicações Hipersensibilidade ao fosamprenavir, amprenavir ou a qualquer dos excipientes de Telzir, ou ao ritonavir. Doentes com insuficiência hepática grave (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Propriedades farmacocinéticas). Telzir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ex. amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, dihidroergotamina, ergotamina, pimozida, quinidina, terfenadina, (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Telzir com ritonavir não deve ser co-administrado com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6, por ex. flecainida e propafenona (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Não se deve administrar rifampicina concomitantemente com Telzir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). As preparações medicinais contendo erva de S. João (Hypericum perforatum) não devem ser usadas concomitantemente com Telzir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Advertências e precauções especiais de utilização Os doentes devem ser alertados de que o tratamento com Telzir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infecção VIH, podendo continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção VIH. As terapêuticas antirretrovíricas correntes, incluindo Telzir, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH a outros indivíduos por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Devem manter-se as precauções adequadas. O fosamprenavir contém uma parte de sulfonamida. Desconhece-se o potencial de sensibilidade cruzada entre medicamentos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir. Nos estudos piloto de Telzir, em doentes tratados com fosamprenavir com ritonavir, não houve evidência de aumento do risco de rash em doentes com história de alergia a sulfonamidas versus os que não tinham alergia às sulfonamidas. Mesmo assim, Telzir deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia conhecida a sulfonamidas. A administração concomitante de 700 mg de Telzir duas vezes dia com ritonavir em doses superiores a 100 mg duas vezes dia, não foi clinicamente avaliada. A utilização de doses superiores de ritonavir pode alterar o perfil de segurança da associação e por isso não é recomendada. Doença hepática: Não foi estabelecida a segurança e eficácia de Telzir em doentes com doença hepática significativa subjacente. Telzir deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada e está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de efeitos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica para a hepatite B ou C concomitante, deverá ser consultado o Resumo das Características desses Medicamentos. Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica activa, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento nestes doentes. Medicamentos – interacções: Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com midazolam ou triazolam (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com halofantrina ou lidocaína (sistémica). Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com sinvastatina ou lovastatina devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 75%, quando administrada com Telzir com ritonavir. Poderá ser necessário uma maior redução da dose (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). A eficácia dos anticoncepcionais hormonais poderá ser alterada devido a interacções com amprenavir. Assim, recomenda-se que as mulheres em idade fértil utilizem como alternativa métodos anticoncepcionais de barreira seguros (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenítoina) devem ser utilizados com precaução. Telzir poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunosupressores (ciclosporina, tacrolimos, rapamicina) quando co-administrados com Telzir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (i.e. desipramina e nortriptilina) quando co-administrados com Telzir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Quando a metadona é co-administrada com Telzir, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Recomenda-se um aumento da monitorização do INR (International normalised ratio) quando a varfarina ou outro anticoagulante oral é co-administrado com Telzir (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Rash / reacções cutâneas: A maioria dos doentes com rash cutâneo ligeiro ou moderado pode manter o tratamento com Telzir. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) pode reduzir o prurido e acelerar a resolução do rash cutâneo. Foram notificadas reacções cutâneas graves e potencialmente fatais, incluindo síndrome de Stevens Johnson, em menos de 1% dos doentes incluídos no programa de desenvolvimento clínico. O tratamento com Telzir deverá ser permanentemente interrompido em caso de rash cutâneo grave ou em caso de rash de intensidade moderada acompanhado de sintomas sistémicos ou envolvimento das mucosas (ver Efeitos indesejáveis). Doentes hemofílicos: Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease (IP) foi relatado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes foi necessário administrar factor VIII adicional. Em mais de metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de acção não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias. Hiperglicemia: Foi relatado desenvolvimento de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente em doentes tratados com antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease. Em alguns destes doentes, a hiperglicemia foi grave e, em alguns casos, associada a cetoacidose. Muitos dos doentes apresentavam um quadro clínico confuso, alguns requerendo terapêutica com fármacos associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia. Lipodistrofia: A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease, a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado a factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicemia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver Efeitos indesejáveis). Síndrome de Reactivação Imunológica: Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por Pneumocystis carinii. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção Quando o fosamprenavir e ritonavir são administrados concomitantemente o perfil de interacção metabólica do ritonavir pode ser predominante porque o ritonavir é um inibidor mais potente do CYP3A4. Portanto, deve ser consultada a informação completa sobre a prescrição de ritonavir antes de se iniciar a terapêutica com Telzir e ritonavir. O ritonavir também inibe o CYP2D6 mas numa extensão menor que o CYP3A4. O ritonavir induz o CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a transferase glucuronosilo. Adicionalmente, ambos amprenavir, o metabolito activo de fosamprenavir, e ritonavir, são principalmente metabolisados no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, todos os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a actividade da CYP3A4 podem alterar a farmacocinética do amprenavir e ritonavir. Do mesmo modo, a administração de fosamprenavir e ritonavir pode também alterar a farmacocinética de outras substâncias activas que partilhem esta via metabólica. Os estudos de interacção foram apenas realizados em adultos. Associações contra-indicadas (ver Contra-indicações) Substratos da CYP3A4 com índice terapêutico estreito: Telzir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita contendo substâncias activas que sejam substrato do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode resultar numa inibição competitiva do metabolismo destas substâncias activas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos e conduzindo a reacções adversas graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) ou vasospasmo periférico ou isquémia (por ex. ergotamina, dihidroergotamina). Substratos da CYP2D6 com índice terapêutico estreito: Telzir com ritonavir não devem ser co-administrados com medicamentos contendo substâncias activas altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6 e para os quais estão associadas reacções adversas graves e/ou com risco de vida em concentrações elevadas no plasma. Estas substâncias activas incluem a flecainida e propafenona. Rifampicina: A rifampicina reduz a AUC plasmática do amprenavir em aproximadamente 82%. Com base na informação de outros inibidores da protease, é esperado que a co-administração de Telzir com ritonavir com rifampicina também resulte num grande decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir. De acordo com este dados, Telzir com ritonavir não devem ser administrados concomitantemente com rifampicina. Erva de São João (Hypericum perforatum): Os níveis séricos de amprenavir e ritonavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante da preparação medicinal erva de São João (Hypericum perforatum). Este efeito deve-se à indução das enzimas metabolizadoras pela erva de São João. Portanto, as preparações medicinais contendo erva de São João não devem ser associadas a Telzir com ritonavir. Caso o doente já esteja a tomar erva de São João, devem verificar-se os níveis de amprenavir, ritonavir e, se possível, os níveis virais, e interromper a administração da erva de São João. Os níveis de amprenavir e ritonavir poderão aumentar quando for interrompida a administração da erva de São João. O efeito indutor poderá persistir durante pelo menos 2 semanas após interrupção do tratamento com erva de São João. Outras associações Medicamentos antirretrovíricos: Inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos Efavirenze: não se verificaram interacções clínicas relevantes quando se administrou concomitantemente 700 mg de fosamprenavir duas vezes dia e 100 mg de ritonavir uma vez dia com efavirenze (600 mg uma vez dia). Nevirapina: não se verificaram interacções clínicas relevantes quando se administrou concomitantemente 700 mg de fosamprenavir duas vezes dia e 100 mg de ritonavir duas vezes dia com nevirapina (200 mg duas vezes dia). Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos /nucleótidos: Foram realizados estudos de interacção entre amprenavir, sem ritonavir, e abacavir, lamivudina e zidovudina. Com base nos dados obtidos neste estudo e porque não é esperado que ritonavir tenha um impacto significativo na farmacocinética dos INTRs, não se espera que a co-administração de fosamprenavir e ritonavir com estes medicamentos altere significativamente a exposição das substâncias activas co-administradas. Comprimido para mastigar de didanosina: não foram efectuados estudos farmacocinéticos com fosamprenavir em associação com didanosina. Interacções clínicas significativas resultantes do aumento do pH do estômago devido ao componente antiácido da didanosina é improvável, e não se considera necessário a separação ou ajuste da dose quando fosamprenavir e didanosina são administrados concomitantemente (ver Antiácidos). Não se esperam interacções significativas com as cápsulas gastro-resistentes de didanosina. Tenofovir: não é, por enquanto, possível recomendar a co-administração de fosamprenavir com ritonavir com tenofovir. Inibidores da Protease Lopinavir / ritonavir: não é possível recomendar posologia para a administração concomitante de Telzir com ritonavir e lopinavir/ritonavir, aconselhando-se, no entanto, monitorização frequente, uma vez que se desconhece a segurança e eficácia desta associação. A C_{max}, AUC e C_{min} do lopinavir aumentaram 30%, 37% e 52%, respectivamente, quando 400 mg de lopinavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia, foram administradas com 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia, durante duas semanas. A C_{max}, AUC e C_{min} do amprenavir diminuíram 58%, 63% e 65%, respectivamente. Quando 533 mg de lopinavir com 133 mg de ritonavir foram administrados em associação com 1400 mg de fosamprenavir, duas vezes dia, durante duas semanas, a C_{max}, AUC, e C_{min} do lopinavir não foram alteradas, comparativamente aos valores observados para 400 mg de lopinavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia. Contudo, a AUC e C_{min} de amprenavir diminuíram 26% e 42% respectivamente, enquanto que a C_{max} não foi significativamente alterada, comparativamente aos valores obtidos para 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia. Não foram efectuados estudos de interacção entre fosamprenavir com ritonavir e os seguintes inibidores da protease: indinavir, saquinavir, nelfinavir e atazanavir. Antibióticos / Antifúngicos Claritromicina: deve ser considerada redução da dose de claritromicina quando co-administrada com Telzir com ritonavir em doentes com insuficiência renal, uma vez que se espera um aumento moderado das concentrações de claritromicina quando administrada concomitantemente com Telzir com ritonavir. Eritromicina: não foram efectuados estudos farmacocinéticos com fosamprenavir com ritonavir em associação com eritromicina, no entanto, os níveis plasmáticos de eritromicina poderão estar aumentados em caso de administração concomitante. Cetoconazol/itraconazol: A administração de amprenavir com cetoconazol aumentou a AUC do cetoconazol em 44%. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente pode ocorrer um maior aumento da concentração de cetoconazol. É esperado que as concentrações de itraconazol aumentem da mesma maneira que as do cetoconazol. Na ausência de estudos específicos de fosamprenavir com ritonavir em associação com cetoconazol ou itraconazol não se podem efectuar recomendações relativamente a ajuste da dose. Rifabutina: a administração concomitante de amprenavir com rifabutina resulta num aumento de 200% das concentrações plasmáticas (AUC) da rifabutina o que pode potencialmente levar a um aumento das reacções adversas relacionados com a rifabutina, como uveíte. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente, pode ocorrer um maior aumento das concentrações de rifabutina. Recomenda-se uma redução de pelo menos 75% na dose de rifabutina, quando administrada com Telzir com ritonavir. Poderão ser necessárias reduções da dose adicionais. Outros medicamentos Medicamentos que podem reduzir a concentração plasmática de amprenavir quando administrados concomitantemente com Telzir: Antiácidos, antagonistas dos receptores H2 da histamina e inibidores da bomba de protões: não se considera necessário ajuste da dose para nenhum dos medicamentos quando antiácidos, inibidores da bomba de protões ou antagonistas dos receptores H_2 da histamina são administrados concomitantemente com fosamprenavir. A AUC e $C_{máx}$ de amprenavir diminuíram 18% e 35% respectivamente, enquanto a C_{min} (C12h) foi idêntica, quando uma única dose de 1400 mg de fosamprenavir foi administrada concomitantemente com uma única dose de 30 ml de suspensão de antiácido (equivalente a 3,6 gramas de hidróxido de alumínio e 1,8 gramas de hidróxido de magnésio). Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pelo uso concomitante de antagonistas dos receptores H_2 da histamina (por ex. ranitidina e cimetidina). A administração concomitante de ranitidina (dose única de 300 mg) com fosamprenavir (dose única de 1400 mg) diminuíram em 30% a AUC e em 51% a C_{max} de amprenavir. Não se observaram alterações na C_{min} (C12h) de amprenavir. Substâncias activas anticonvulsivantes: a administração concomitante de substâncias activas anticonvulsivantes, conhecidas como indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) com fosamprenavir, pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de amprenavir. Estas associações devem ser utilizadas com precaução. Medicamentos cujas concentrações plasmáticas podem ser aumentadas quando administrados concomitantemente com Telzir Outros medicamentos com janela terapêutica estreita: algumas substâncias (por ex. lidocaína (por via sistémica) e halofantrina), quando administradas com Telzir, podem provocar reacções adversas graves. Não se recomenda a sua administração concomitante. Benzodiazepinas: a utilização concomitante de Telzir com midazolam ou triazolam pode resultar em sedação prolongada ou depressão respiratória e por isso não é recomendada. Medicamentos para a disfunção eréctil: não se recomenda a administração concomitante. Com base na informação relativa a ritonavir e outros inibidores da protease, espera-se um aumento substancial das concentrações plasmáticas dos inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil), quando administrados concomitantemente com Telzir com ritonavir, e pode resultar num aumento das reacções adversas associadas aos inibidores da PDE5, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo. Propionato de fluticasona (interacção com ritonavir): num estudo clínico no qual ritonavir cápsulas 100 mg, duas vezes por dia, foi co-administrado com propionato de fluticasona, 50 µg por via nasal (4 vezes por dia), durante 7 dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol endogeno decresceram 86%, aproximadamente (intervalo de confiança 90%, 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes em tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram relatados efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteróides metabolisados via P450 3A, como por exemplo a budesonida. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Telzir com ritonavir e estes glucocorticóides a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticóide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticóide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo, a beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticóides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir. Inibidores da HMG CoA redutase: se estiver indicado tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina porque o seu metabolismo não é dependente da CYP3A4, e não são esperadas interacções com os inibidores da protease. É previsível que os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como a lovastatina e a simvastatina, altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, tenham um aumento marcado das suas concentrações plasmáticas, quando administrados com Telzir com ritonavir. Uma vez que o aumento das concentrações dos inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a associação destes fármacos a Telzir com ritonavir não é recomendada. Não são necessários ajuste na dose de fosamprenavir ou ritonavir quando administrados concomitantemente com atorvastatina. A C_{max}, AUC e C_{min} da atorvastatina aumentaram 184%, 153% e 73% respectivamente quando a atorvastatina (10 mg uma vez dia, durante 4 dias), foi administrada com 700 mg de fosamprenavir duas vezes dia com 100 mg de ritonavir 100 mg duas vezes dia, durante duas semanas. A C_{max}, AUC e C_{min} de amprenavir não foram alteradas. Quando utilizada com Telzir e ritonavir, não devem ser administradas doses de atorvastatina superiores a 20 mg/dia e deve proceder-se a monitorização cuidadosa relativamente à toxicidade da atorvastatina. Imunossupressores: recomenda-se monitorização frequente da concentração plasmática dos imunossupressores até estabilização dos níveis plasmáticos, uma vez que as concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimus podem aumentar, quando administradas concomitantemente com fosamprenavir com ritonavir. Antidepressivos tricíclicos: recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e reacções adversas dos antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina) quando administrados concomitantemente com Telzir. Medicamentos cujas concentrações plasmáticas podem ser diminuídas quando administrados concomitantemente com Telzir Metadona: não existe informação disponível sobre a administração concomitante de fosamprenavir com ritonavir e metadona. O amprenavir e o ritonavir diminuem ambos as concentrações plasmáticas de metadona. Quando a metadona é administrada com Telzir com ritonavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, com monitorização concomitante dos níveis plasmáticos de

metadona. Anticoagulantes orais: em caso de administração de Telzir com ritonavir com varfarina ou outro anticoagulante oral recomenda-se uma monitorização reforçada do International Normalised Ratio, devido ao possível aumento ou decréscimo do efeito antitrombótico. Anticoncepcionais orais: recomenda-se que as mulheres em idade fértil utilizem como alternativa métodos de contracepção de barreira seguros. Os estrogénios e os progestagénios podem interagir com o fosamprenavir e ritonavir, e por isso a sua utilização concomitante pode afectar a eficácia dos anticoncepcionais hormonais. Gravidez e aleitamento Gravidez: Não existe experiência clínica de fosamprenavir em mulheres grávidas. Em estudos em animais expostos a concentrações sistémicas plasmáticas (AUC) de amprenavir, inferiores à exposição terapêutica em doentes tratados com Telzir, observou-se algum desenvolvimento de toxicidade. Tendo em conta a baixa exposição em estudos de toxicidade reprodutiva, o potencial de Telzir para desenvolver toxicidade não foi completamente determinado. Telzir só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto. Aleitamento Foi detectado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas, mas desconhece-se se o amprenavir é excretado no leite humano. As crias de rato expostos nos períodos pré e pós natal a amprenavir e fosamprenavir demonstraram desenvolvimento de toxicidade. Recomenda-se por isso que as mulheres em tratamento com Telzir não amamentem os seus filhos. Regra geral, recomenda-se que as mulheres infectadas pelo VIH não amamentem os seus filhos sob nenhuma circunstância, de modo a evitar a transmissão do VIH. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas Não foram estudados os efeitos de Telzir em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O perfil de reacções adversas de Telzir deve ser tido em consideração quando se considera a capacidade do doente em conduzir ou operar máquinas (ver Efeitos indesejáveis). Efeitos indesejáveis A segurança de fosamprenavir foi estudada em 755 doentes em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. A segurança da administração concomitante de fosamprenavir com doses baixas de ritonavir foi estabelecida em dois ensaios clínicos de Fase III: - APV30002 (n = 322), administração de fosamprenavir (1400 mg) uma vez dia em associação com ritonavir (200 mg), como parte de um regime triplo incluindo abacavir e lamivudina, em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos. APV30003, administração de fosamprenavir em associação com doses baixas de ritonavir, ambos uma vez dia, (1400 mg / 200 mg) (n = 106) ou duas vezes dia (700 mg/100 mg) (n = 106) em associação com dois inibidores activos da transcriptase reversa (ITRs), em doentes com tratamento prévio com inibidores da protease. O perfil de reacções adversas foi semelhante ao longo dos respectivos estudos: população de doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos (APV30002) e população de doentes com tratamento prévio com inibidores da protease (regime posológico duas vezes dia, APV30003). As reacções adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência. A frequência é definida como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10000, < 1/1000) ou muito raros (< 1/10000), incluindo relatos isolados. A frequência das reacções foi calculada com base nas reacções adversas que foram, pelo menos, de intensidade moderada (Grau 2 ou superior) e notificadas pelos investigadores como atribuíveis à medicação utilizada nos estudos. Em baixo, encontram-se sumarizadas as reacções adversas clínicas mais frequentes (que ocorreram em pelo menos 1% dos doentes) notificadas nos dois estudos clínicos de maior dimensão em adultos, com pelo menos uma possível relação causal a Telzir.

Sistema de órgãos	Reacção adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	Frequentes
Doenças gastrintestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Fezes moles, náuseas, vómitos, dor abdominal	Frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Rash	Frequentes
Pertubações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequentes

Rash/reacções cutâneas: durante o tratamento pode ocorrer rash cutâneo, eritematoso ou maculopapular, com ou sem prurido. O rash resolve-se, geralmente, espontaneamente, sem necessidade de suspender o tratamento com fosamprenavir com ritonavir. O rash cutâneo grave ou com risco de vida, incluindo o síndrome de Stevens Johnson, é raro, tendo sido relatado em menos de 1% dos doentes incluídos no programa de desenvolvimento clínico. O tratamento com fosamprenavir com ritonavir deverá ser permanentemente interrompido em caso de rash cutâneo grave ou em caso de rash de intensidade ligeira ou moderada acompanhado de sintomas sistémicos ou envolvimento das mucosas (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Alterações bioquímicas: as alterações bioquímicas (Grau 3 ou 4) possivelmente relacionadas com o tratamento com fosamprenavir com ritonavir e notificadas em pelo menos 1% dos doentes incluem: aumento da ALT (frequente), da AST (frequente), da lipase sérica (frequente) e dos triglicéridos (muito frequente). Observou-se aumento dos valores de colesterol total de intensidade de Grau 3 ou 4 em menos de 1% dos doentes (< 1% APV 30002; 0% APV 30003). Lipodistrofia: a terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a uma redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo) (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Alterações metabólicas: a terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Hiperglicemia: tem sido relatado desenvolvimento de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente em doentes tratados com inibidores da protease (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Rabdomiólise: tem sido relatado com os inibidores da protease, mais especificamente em associação com análogos dos nucleósidos, um aumento da CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise. Doentes hemofílicos: tem sido relatado aumento da hemorragia espontânea em doentes hemofílicos tratados com inibidores da protease (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Síndrome de Reactivação Imunológica: em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver advertências e precauções especiais de utilização). Sobredosagem Não existe antídoto conhecido para Telzir. Não se sabe se o amprenavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver Efeitos indesejáveis), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, inibidor da protease, código ATC: J05A Mecanismo de acção: O fosamprenavir é rapidamente convertido em amprenavir por fosfatases celulares ou séricas in vivo. O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local activo da protease VIH –1, prevenindo assim a progressão da gag vírica e das poliproteínas precursoras gag-pol, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas. O fosamprenavir tem pouca ou nenhuma actividade antivírica in vitro. A actividade antivírica observada in vitro com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir. A actividade antivírica in vitro do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 IIIB em linhas celulares de linfoblastos com infecção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50% (CI_{50}) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 µM em células com infecção aguda e foi de 0,41 µM em células cronicamente infectadas (1 µM = 0,50 µg/ml). In vitro, o amprenavir demostrou actividade anti-VIH sinérgica em associação com os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR) abacavir, didanosina e zidovudina, e o inibidor da protease saquinavir, e actividade anti-VIH aditiva em associação com indinavir, nelfinavir e ritonavir. A relação entre a actividade anti-VIH-1 in vitro do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida. A administração concomitante de ritonavir com fosamprenavir aumenta em, aproximadamente, 2 vezes a AUC de amprenavir e a C□,ss plasmática em 4 a 6 vezes, comparativamente aos valores obtidos quando o fosamprenavir é administrado isoladamente. A administração de 700 mg de fosamprenavir duas vezes dia com 100 mg de ritonavir duas vezes dia resulta em concentrações plasmáticas de amprenavir (dados provenientes do estudo APV30003 em doentes sujeitos a terapêutica prévia com antirretrovíricos) que resulta, após ajuste de proteínas, num rácio médio C_{min}/IC50 e C_{min} /IC95 de 2,17 (intervalo de 1,19-240) e 3,21 (intervalo de 0,26-30,0), respectivamente. Resistência: Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série in vitro. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M. Não se detectou desenvolvimento de resistência genotípica ou fenotípica ao amprenavir em trinta e dois doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos tratados com 1400 mg de fosamprenavir com 200 mg de ritonavir, uma vez dia (estudo APV30002) e que apresentavam falência virológica ou replicação viral activa. Uma quantidade significativamente mais elevada de doentes tratados com nelfinavir adquiriu mutações PRO primárias e/ou secundárias (nelfinavir 27/54 (50%)) (p< 0,001). Foi detectado desenvolvimento de resistência ao amprenavir em vírus isolados de doentes com tratamento prévio com inibidores da protease, a receber 1400 mg de fosamprenavir com 200 mg de ritonavir, uma vez dia, ou 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia (estudo APV30003) e que apresentavam falência virológica ou replicação viral activa. 58% (19/33) versus 25% (7/28) dos doentes adquiriu mutações PRO primárias e/ou secundárias no braço fosamprenavir com ritonavir versus o braço lopinavir / ritonavir. As seguintes mutações associadas a resistência ao amprenavir desenvolveram-se individualmente ou em associação: V32I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M e I84V. Resistência cruzada: A informação actual é demasiado limitada para determinar um fenotipo clinicamente relevante para o fosamprenavir com ritonavir. Não é provável que ocorra resistência cruzada entre amprenavir e os inibidores da transcriptase reversa, uma vez que os alvos enzimáticos são diferentes. Telzir não é recomendado para utilização em monoterapia, devido ao rápido aparecimento de vírus resistentes. Experiência clínica: A experiência clínica baseia-se essencialmente em dois estudos abertos realizados em comparação com nelfinavir em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo APV30002) e em comparação com lopinavir/ritonavir em doentes com tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo APV30003). Em ambos os estudos, o fosamprenavir foi utilizado conjuntamente com ritonavir. Doentes sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos: Nos doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos no estudo APV30002, a administração uma vez dia de fosamprenavir (1400 mg) com baixas doses de ritonavir (200 mg), como parte de um regime triplo incluindo abacavir (300 mg, duas vezes dia) e lamivudina (150 mg, duas vezes dia), demonstrou eficácia semelhante passadas 48 semanas, comparativamente a nelfinavir (1250 mg) administrado duas vezes dia em associação com abacavir com lamivudina (300 e 150 mg, duas vezes dia). Foi demonstrada não-inferioridade entre fosamprenavir com ritonavir e nelfinavir com base na proporção de doentes que atingiram níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml à semana 48 (parâmetro de avaliação clínica primário). Na análise da Intenção de Tratar (Recidiva ou Descontinuação = Falência), 69% (221/322) dos doentes a tomar fosamprenavir com ritonavir atingiram < 400 cópias/ml comparativamente a 68% (221/327) dos doentes a receber nelfinavir. A concentração média plasmática do ARN VIH-1 diminuiu entre 3,1 log_{10} cópias/ml e 3,0 log_{10} cópias/ml à semana 48, nos braços fosamprenavir com ritonavir e nelfinavir, respectivamente. O número médio basal de células CD4 era baixo em ambos os grupos (170 células/mm³ no geral). O número de células CD4 aumentou de modo similar relativamente à magnitude nos dois grupos, fosamprenavir com ritonavir e nelfinavir, com aumentos medianos acima dos valores basais, na semana 48 (+ 203 e + 207 células/mm³, respectivamente). A informação acima descrita demonstra que o regime uma vez dia de fosamprenavir com ritonavir (1400 / 200 mg uma vez dia) em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos, demonstra eficácia semelhante comparativamente a nelfinavir administrado duas vezes dia. No entanto, a demostração de eficiência nesta população baseia-se apenas num estudo aberto versus nelfinavir. Está planeado outro estudo clínico para reforçar a eficácia do medicamento nesta população. Assim, numa abordagem conservadora, baseada nos níveis de amprenavir C_{vale}, recomenda-se um regime posológico de duas vezes dia de fosamprenavir com ritonavir para o controlo terapêutico óptimo nesta população (ver Posologia e modo de administração). Doentes Sujeitos a Tratamento Prévio com Antirretrovíricos: Num estudo aberto randomizado (APV30003), realizado em doentes com falência virológica com terapêutica prévia com inibidores da protease (com dois ou menos IP) a associação fosamprenavir com ritonavir (700/100 mg duas vezes dia ou 1400/200 mg uma vez dia) não demonstrou ser não inferior a lopinavir/ritonavir relativamente à supressão viral, como avaliado pela média da área sob a curva (AAUCMB) menos os valores iniciais, do ARN VIH-1 plasmático passadas 48 semanas (parâmetro de avaliação clínica primário). Os resultados foram favoráveis ao braço lopinavir/ritonavir como detalhado abaixo. Todos os doentes neste estudo apresentaram falência terapêutica com um regime prévio de inibidores da protease (definido como ARN VIH-1 plasmático que nunca diminuiu de 1.000 cópias/ml após, pelo menos, 12 semanas consecutivas de terapêutica, ou supressão inicial de ARN VIH-1 com subsequente retorno a ≥ 1.000 cópias/ml). Contudo, apenas 65% dos doentes estavam a tomar IP como regime base à entrada do estudo. A população incluída consistiu principalmente em doentes sujeitos a tratamento moderado prévio com antirretrovíricos. A duração média de exposição prévia a INTRs foi de 257 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes dia (79% foram previamente expostos a ≥ 3 INTRs) e 210 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (64% foram previamente expostos a ≥ 3 INTRs). A duração média de exposição prévia a inibidores da protease foi de 149 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes dia (49% receberam mais que 2 IP, previamente) e 130 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (40% receberam mais que 2 IP, previamente). As médias da AAUCMBs (log_{10} c/ml) na população ITT (E) (análise observacional) às 48 semanas estão descritas na tabela abaixo:

Valores da média da Área sob a Curva menos valores iniciais (AAUCMB) do ARN VIH-1 plasmático (log_{10} cópias/ml) na semana 48, por Estrato Randomisado na População ITT (E) no APV30003 (Análise Observacional)

Estrato de ARN VIH-1 plasmático [1]	Análise observacional FOS/RTV BID N=107 Média (n)	Análise observacional LPV/RTV BID N=103 Média (n)	Análise observacional Dif. Média (97.5% IC) FOS/RTV BID vs LPV/RTV BID
1000 – 10.000 cópias/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)	-0,104 (-0,550, 0,342)
> 10.000 – 100.000 cópias/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)	0,216 (-0,213, 0,664)
> 100.000 cópias/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)	1,232 (0,512, 1,952)
População total	-1,53 (105)	-1,76 (103)	0,244 (-0,047, 0,536)

Chave: FOS/RTV BID – Fosamprenavir com ritonavir, duas vezes dia, LPV/RTV BID – Lopinavir/ritonavir, duas vezes dia

Ao considerar a proporção de doentes com carga viral indetectável nos braços fosamprenavir com ritonavir em regime posológico de duas vezes dia e lopinavir / ritonavir, respectivamente, os resultados demonstram uma tendência a favor dos braços lopinavir / ritonavir: 58% versus 61% (ARN VIH-1 plasmático < 400 cópias/ml) ou 46% versus 50% (ARN VIH-1 plasmático < 50 cópias/ml) à semana 48 (parâmetro de avaliação clínica secundário) na análise intenção de tratar (RD=F). Nos doentes com elevada carga viral no início do estudo (> 100.000 cópias/ml), 7/14 (50%) dos doentes no grupo lopinavir / ritonavir e 6/19 (32%) dos doentes no grupo fosamprenavir com ritonavir tiveram concentração plasmática de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml. O regime duas vezes dia de fosamprenavir com ritonavir e o regime duas vezes dia de lopinavir/ritonavir demostraram melhoria imunológica idêntica na semana 48 de tratamento, como avaliado pela alteração média do número de células CD4+ relativamente ao número inicial (fosamprenavir com ritonavir duas vezes dia: 81 células/mm³; lopinavir/ritonavir duas vezes dia: 91 células/mm³). Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de fosamprenavir com ritonavir em doentes com terapêutica altamente potente prévia. Propriedades farmacocinéticas Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, antes de entrar na circulação sistémica. A conversão do fosamprenavir em amprenavir parece ocorrer principalmente no epitélio intestinal. As propriedades farmacocinéticas do amprenavir, após administração de Telzir com ritonavir, foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes infectados pelo VIH, não se tendo observado diferenças substanciais entre estes dois grupos. A administração em jejum de Telzir comprimidos e suspensão oral, origina valores de AUC_{∞} de amprenavir plasmático equivalentes, e Telzir suspensão oral origina uma C_{max} de amprenavir 14% mais elevada comparativamente à formulação oral de comprimidos. Absorção: O pico das concentrações plasmáticas de amprenavir observa-se aproximadamente 2 horas após administração de dose única de fosamprenavir. Em geral, os valores de AUC de fosamprenavir são inferiores a 1% dos valores observados para amprenavir. A biodisponibilidade absoluta do fosamprenavir em humanos não foi estabelecida. Após administração oral de doses múltiplas equivalentes de fosamprenavir e amprenavir, observaram-se valores de AUC comparáveis, no entanto, os valores de C_{max} foram aproximadamente 30% inferiores e os de C_{min} 28% superiores, com fosamprenavir. Após administração oral de doses múltiplas de 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido com uma média geométrica (95% IC) do pico das concentrações plasmáticas do amprenavir no estado de equilíbrio (C_{max}) de 6,08 (5,38-6,86) µg/ml, ocorrendo aproximadamente 1,5h (0,75-5,0) após ingestão da dose (t_{max}). A média plasmática no estado de equilíbrio das concentrações mínimas de amprenavir (C_{min}) foi 2,12 (1,77-2,54) µg/ml e a AUC_{0-tau} foi 39,6 (34,5-45,3) h*.µg/ml. A administração de fosamprenavir em comprimidos com uma refeição rica em gordura não alterou a farmacocinética plasmática de amprenavir (C_{max}, t_{max} ou AUC $_{0-\infty}$), comparativamente à administração desta formulação em jejum. Telzir comprimidos pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos. A administração concomitante de amprenavir com sumo de toranja não foi associada a alterações clínicas significativas na farmacocinética plasmática do amprenavir. Distribuição: O volume aparente de distribuição de amprenavir após administração de Telzir é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração de amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistémica. Este valor diminui aproximadamente 40% quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, provavelmente devido a um aumento da biodisponibilidade de amprenavir. Nos estudos in vitro, o amprenavir apresentou uma ligação às proteínas de aproximadamente 90%. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA), e à albumina. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração provocará diminuição da concentração plasmática total de substância activa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma activa, não seja alterada. A penetração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano é negligenciável. O amprenavir parece penetrar no esperma, embora a sua concentração seminal seja inferior à concentração plasmática. Metabolismo: Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, sendo absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 1% excretado na urina. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O metabolismo do amprenavir é inibido pelo ritonavir, por inibição da CYP3A4, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de amprenavir. O amprenavir é também um inibidor da enzima CYP3A4, embora em menor extensão que o ritonavir. Assim, medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Telzir com ritonavir (ver Contra-indicações e Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). Eliminação: Após administração de Telzir, o tempo de semi-vida do amprenavir é de 7,7 horas. Quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, o tempo de semi-vida do amprenavir aumenta para 15-23 horas. A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 1% excretado inalterado na urina, não se detectando amprenavir nas fezes. Os metabolitos representam aproximadamente 14% da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75% nas fezes. Populações especiais Pediatria: A farmacocinética do fosamprenavir com ritonavir não foi estudada nos doentes pediátricos. Idosos: A farmacocinética do fosamprenavir com ritonavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos. Insuficiência renal: Não foram especificamente estudados doentes com insuficiência renal. Menos de 1% da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A clearance renal do ritonavir é também negligenciável; assim, o impacto da insuficiência renal na eliminação de amprenavir e ritonavir deverá ser mínimo. Insuficiência hepática: O fosamprenavir é convertido no homem em amprenavir. A principal via de eliminação do amprenavir e ritonavir é por metabolização hepática. Os dados relativos à utilização desta associação em doentes com insuficiência hepática são limitados, pelo que não se pode recomendar uma posologia específica (ver Contra-indicações e Advertências e precauções especiais de utilização). INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS Lista de excipientes Núcleo do comprimido: Celulose microcristalina, Croscarmelose sódica, Povidona K30, Estearato de magnésio, Sílica coloidal anidra. Revestimento do comprimido: Hipromelose, Dióxido de titânio (E171), Triacetato de glicerilo, Óxido de ferro vermelho (E172). TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Glaxo Group Ltd - Greenford Road, Greenford - Middlesex UB6 0NN, Reino Unido. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO Embalagem de 60 comprimidos; No Registo U.E.: EU/1/04/282/001; Código Nacional: 5145081 DATA DA AIM: 17 Julho 2004 DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Fevereiro 2006. Medicamento de receita médica restrita.

Kivexa® comprimidos revestidos por película COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina. Excipientes, ver Lista de excipiente. **FORMA FARMACÊUTICA** Comprimido revestido por película. Comprimidos oblongos, de cor laranja, revestidos por película, com gravação GS FC2 numa das faces. **INFORMAÇÕES CLÍNICAS Indicações terapêuticas** Kivexa é uma associação de dose fixa de dois análogos dos nucleósidos (abacavir e lamivudina). Está indicado na terapêutica antirretrovírica de associação para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos. A demonstração do benefício da associação abacavir/lamivudina como regime uma vez dia na terapêutica antirretrovírica, baseia-se sobretudo nos resultados de um estudo realizado em doentes adultos assintomáticos sem tratamento antirretrovírico prévio (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Propriedades farmacodinâmicas). **Posologia e modo de administração** A terapêutica deve ser prescrita por um médico experiente no controlo da infecção VIH. A dose recomendada de Kivexa em adultos e adolescentes é um comprimido, uma vez por dia. Kivexa não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso inferior a 40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida. Kivexa pode ser tomado com ou sem alimentos. Kivexa é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias activas. Nestes casos, o médico deverá consultar os respectivos Resumos das Características do Medicamento. *Insuficiência renal:* Não se recomenda a utilização de Kivexa em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver Propriedades farmacocinéticas). *Insuficiência hepática:* Não existe informação disponível em doentes com insuficiência hepática moderada, e por isso não se recomenda a utilização de Kivexa, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com insuficiência hepática ligeira e moderada e, se possível, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Propriedades farmacocinéticas). Kivexa está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver Contra-indicações). *Idosos:* Não estão disponíveis, à data, dados farmacocinéticos em doentes de idade superior a 65 anos. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido a alterações associadas à idade, tais como diminuição da função renal e alterações dos parâmetros hematológicos. *Crianças:* Kivexa não está recomendado para o tratamento de crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que o necessário ajuste da dose não pode ser feito. **Contra-indicações** Kivexa está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao abacavir ou lamivudina ou a qualquer dos excipientes. Ver INFORMAÇÃO SOBRE REACÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AO ABACAVIR em Advertências e precauções especiais de utilização e Efeitos indesejáveis. Doentes com insuficiência hepática grave. **Advertências e precauções especiais de utilização** As advertências e precauções especiais relevantes ao abacavir e lamivudina estão incluídas nesta secção. Não há advertências ou precauções adicionais relevantes a Kivexa ***Reacção de Hipersensibilidade*** (ver também Efeitos indesejáveis) Nos ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos doentes em tratamento com abacavir desenvolveram uma reacção de hipersensibilidade. Apesar das precauções tomadas, alguns destes casos representaram risco de vida e resultaram em morte. **Descrição** As reacções de hipersensibilidade são caracterizadas pelo aparecimento de sintomas indicativos de envolvimento multi-sistémico. Em quase todas as reacções de hipersensibilidade ocorrerá febre e/ou rash como parte do síndrome. Outros sinais e sintomas poderão incluir sinais e sintomas respiratórios, tais como dispneia, odinofagia, tosse, e observação de imagens torácicas anormais obtidas por raios-x (predominantemente infiltrados, os quais podem ser localizados), sintomas gastrintestinais, tais como náuseas, vómitos, diarreia ou dor abdominal, **que poderão confundir o diagnóstico de hipersensibilidade doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastrenterite**. Outros sinais ou sintomas da reacção de hipersensibilidade observados frequentemente poderão incluir letargia ou mal-estar e sintomas músculosqueléticos (mialgia, raramente miólise, artralgia). Os sintomas relacionados com esta reacção de hipersensibilidade são agravados com a continuação da terapêutica e podem pôr a vida em risco. Estes sintomas resolvem-se geralmente com a interrupção de abacavir. **Controlo** Os sintomas da reacção de hipersensibilidade ocorrem geralmente nas primeiras seis semanas de tratamento com abacavir, embora estas reacções **possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente durante os dois primeiros meses de tratamento com abacavir, devendo realizar-se uma consulta de duas em duas semanas. Os doentes em que seja diagnosticada reacção de hipersensibilidade durante a terapêutica **TÊM que interromper Kivexa imediatamente. Kivexa, ou qualquer outro medicamento contendo abacavir (Ziagen ou Trizivir), NUNCA MAIS PODE ser reintroduzido em doentes que tenham interrompido a terapêutica devido a reacção de hipersensibilidade.** A reintrodução de abacavir após reacção de hipersensibilidade resulta no retorno imediato dos sintomas, em algumas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. De forma a evitar atraso no diagnóstico e minimizar o risco de reacção de hipersensibilidade potencialmente fatal, Kivexa tem que ser interrompido permanentemente no caso de não ser possível excluir hipersensibilidade, mesmo quando são possíveis outros diagnósticos (doenças respiratórias, síndrome gripal, gastrenterite ou reacções a outros medicamentos). É necessário cuidado especial em doentes que iniciem simultaneamente tratamento com Kivexa e com outros medicamentos conhecidos como indutores de toxicidade cutânea (tais como os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa - NNRTIs). Esta recomendação deve-se ao facto de ser habitualmente difícil a diferenciação do rash induzido por estes medicamentos e reacção de hipersensibilidade relacionada com o abacavir. **Controlo após interrupção da terapêutica com Kivexa** Caso se tenha interrompido a terapêutica com Kivexa por qualquer razão e se considere a sua reiniciação, a razão para interrupção deve ser estabelecida de forma a avaliar se o doente teve qualquer dos sintomas de reacção de hipersensibilidade. **Caso não seja possível excluir a possibilidade de reacção de hipersensibilidade, não se pode reiniciar o tratamento com Kivexa ou com qualquer outro medicamento contendo abacavir (Ziagen ou Trizivir). Ocorreram reacções de hipersensibilidade de início rápido, incluindo reacções com risco de vida, após reiniciar abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (rash cutâneo, febre, sintomas gastrintestinais, respiratórios ou constitucionais tais como letargia e mal-estar) previamente à interrupção de abacavir. O sintoma isolado mais frequente de reacção de hipersensibilidade foi rash cutâneo. Além disso, muito raramente, foram relatadas reacções de hipersensibilidade em doentes que reiniciaram a terapêutica e que não tinham apresentado sintomas precedentes de reacção de hipersensibilidade.** Em ambas as situações, caso se decida reiniciar abacavir, deve ser feito num local em que sejam facilmente acessíveis cuidados médicos. **Informação essencial para o doente** ***O médico deve assegurar-se que o doente está bem informado relativamente à seguinte informação sobre reacção de hipersensibilidade:*** Os doentes devem ter conhecimento da possibilidade de reacção de hipersensibilidade ao abacavir, a qual poderá resultar em risco de vida ou morte; Os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas possivelmente relacionados com reacção de hipersensibilidade **TÊM que CONTACTAR o seu médico IMEDIATAMENTE**; Os doentes hipersensíveis ao abacavir devem ser alertados para nunca mais tomarem Kivexa ou qualquer outro medicamento contendo abacavir (Ziagen ou Trizivir); A fim de evitar a reiniciação de abacavir os doentes que tenham apresentado reacção de hipersensibilidade devem inutilizar os comprimidos de Kivexa não utilizados, de acordo com os requisitos locais e aconselhar-se com o seu médico ou farmacêutico; Os doentes que tenham interrompido Kivexa por qualquer razão, particularmente se devido a reacções adversas ou doença, devem ser alertados para contactar o seu médico antes de reiniciar a terapêutica; Os doentes devem ser advertidos sobre a importância de tomar Kivexa regularmente; Deve aconselhar-se cada doente a ler o Folheto Informativo incluído na embalagem de Kivexa; Os doentes devem ser alertados para a importância de remover o Cartão de Alerta incluído na embalagem e de o conservar sempre consigo. *Acidose láctica:* foi relatada acidose láctica, geralmente associada a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de análogos de nucleósidos. Os sintomas precoces (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vómitos e dor abdominal), mal-estar não específico, perdas de peso e apetite, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora). A acidose láctica conduz a uma elevada taxa de mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica ocorreu, geralmente, poucos a vários meses após início do tratamento. O tratamento com análogos de nucleósidos deve ser interrompido caso se estabeleça hiperlactatemia sintomática e acidose láctica/metabólica, hepatomegalia progressiva ou um aumento rápido dos níveis das transaminases. Deve tomar-se precaução na administração de análogos de nucleósidos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros factores de risco conhecidos de doença hepática e esteatose hepática (incluindo alguns medicamentos e álcool). Os doentes com co-infecção por hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um grupo especial de risco. Os doentes de maior risco devem ser seguidos cuidadosamente. *Lipodistrofia:* a terapêutica de associação antirretrovírica foi associada a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IPs), a lipoatrofia e os inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver Efeitos indesejáveis). *Pancreatite:* foi relatada pancreatite, mas a relação causal com a lamivudina e o abacavir não é clara. *Ensaios clínicos:* o benefício da associação abacavir e lamivudina como regime uma vez dia, baseia-se principalmente num estudo realizado em doentes adultos sem tratamento prévio com antirretrovíricos, em associação com efavirenze (ver Propriedades farmacodinâmicas). *Terapêutica nucleósida tripla:* Tem havido notificações de uma elevada taxa de falência virológica e de aparecimento de resistência, num estadio inicial, quando o abacavir foi associado a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina num regime uma vez dia. *Doença hepática:* caso a lamivudina esteja a ser utilizada concomitantemente para o tratamento do VIH e VHB, está disponível informação adicional sobre a utilização da lamivudina no tratamento da hepatite B no RCM de Zeffix. A segurança e a eficácia de Kivexa não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Kivexa está contra-indicado em doentes com insuficiência hepática grave (ver Contra-indicações). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos. Caso Kivexa seja interrompido em doentes co-infectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite (ver RCM de Zeffix). Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica activa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar nestes doentes um agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento. *Disfunção mitocondrial:* os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vitro* e *in vivo*, lesões mitrocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. Os principais acontecimentos adversos notificados são alterações hematológicas (anemia, neutropenia), doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas alterações neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se até ao momento se as alterações neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e, em caso de sinais ou sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais actuais quanto à utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH. *Síndrome de Reactivação Imunológica*: Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. *Excipientes:* Kivexa contém o corante azo amarelo alaranjado S, o qual pode causar reacções alérgicas. *Infecções oportunistas:* os doentes devem ser alertados para o facto de que Kivexa, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infecção VIH, pelo que podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção VIH. Devem, portanto, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infecção VIH. *Transmissão do VIH:* Os doentes devem ser alertados de que a actual terapêutica antirretrovírica, incluindo Kivexa, não demonstrou prevenir o risco de transmissão do VIH a outros indivíduos por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Devem continuar a ser tomadas as precauções adequadas. **Interacções medicamentosas e outras formas de interacção** Kivexa contém abacavir e lamivudina, pelo que, qualquer interacção identificada para estas substâncias são relevantes para o Kivexa. Os ensaios clínicos demostraram que não há interacções clinicamente significativas entre o abacavir e a lamivudina. O abacavir e a lamivudina não são significativamente metabolisados pelas enzimas do citocromo P_{450} (tais como CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) nem inibem ou induzem este sistema enzimático. Deste modo, o potencial para interacções com os antirretrovíricos inibidores das proteases, não nucleósidos e outros medicamentos metabolisados pelas principais enzimas do citocromo P_{450} é baixo. As interacções listadas em seguida não devem ser consideradas exaustivas, mas representativas das classes de medicamentos que devem ser administrados com precaução. *Interacções relevantes ao abacavir* Devido à sua acção sobre as UDP-glucuroniltransferases, os indutores enzimáticos potentes tais como a rifampicina, fenobarbital e fenitoína, podem diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas do abacavir. O metabolismo do abacavir é alterado pela ingestão concomitante de etanol, resultando num aumento de cerca de 41% na AUC do abacavir. Estes achados não se consideram clinicamente significativos. O abacavir não tem efeito no metabolismo do etanol. Os compostos retinóicos são eliminados via desidrogenase alcoólica. A interacção com o abacavir é possível mas não foi estudada. Num estudo farmacocinético, a administração concomitante de 600 mg de abacavir, duas vezes por dia com metadona, mostrou uma diminuição de 35% na C_{max} do abacavir, e um atraso de 1 hora no t_{max}, no entanto, a AUC não foi alterada. As alterações na farmacocinética do abacavir não se consideram clinicamente relevantes. Neste estudo, o abacavir aumentou a depuração sistémica média da metadona em cerca de 22%. Portanto, não se pode excluir a possibilidade de indução das enzimas metabolizadoras. Os doentes em tratamento com metadona e abacavir deverão ser monitorizados para evidenciar sintomas de privação indicadores de uso de doses sub-óptimas, assim como, ocasionalmente, poderá ser necessário retitulação da dose de metadona. *Interacções relevantes à lamivudina* A probabilidade de interacções metabólicas com a lamivudina é baixa devido aos limitados metabolismo e ligação às proteínas plasmáticas e à quase completa depuração renal. Deve considerar-se a possibilidade de interacções com outros medicamentos administrados concomitantemente com Kivexa, particularmente quando a principal via de eliminação é a secreção renal activa, especialmente através do sistema de transporte catiónico, por ex. trimetoprim. Outros medicamentos (por ex. ranitidina, cimetidina) são eliminados apenas em parte por este mecanismo e foi demonstrado não interagirem com a lamivudina. Os análogos dos nucleósidos (por ex. zidovudina e didanosina) não são metabolisados por este mecanismo e não é provável que interajam com a lamivudina. A administração de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol resulta num aumento de 40% na exposição à lamivudina, devido ao componente trimetoprim. No entanto, a menos que o doente seja insuficiente renal, não é necessário ajuste da dose de lamivudina (ver Posologia e modo de administração). A farmacocinética do trimetoprim ou do sulfametoxazol não é afectada. Quando a administração concomitante com cotrimoxazol é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. A administração concomitante de Kivexa com doses elevadas de cotrimoxazol para o tratamento da pneumonia a *Pneumocystis carinii* (PPc) e da toxoplasmose deve ser evitada. A administração concomitante de lamivudina com ganciclovir ou foscarnet por via intravenosa não é recomendada até estar disponível mais informação. A lamivudina poderá inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois medicamentos forem utilizados concomitantemente. Portanto, não se recomenda a utilização de Kivexa em associação com zalcitabina. **Gravidez e aleitamento** *Gravidez* Kivexa não está recomendado durante a gravidez. A segurança de abacavir e lamivudina na gravidez ainda não foi estabelecida. Os ensaios clínicos com abacavir e lamivudina no animal mostraram toxicidade reprodutiva. *Aleitamento* É recomendado que as mulheres com infecção VIH não amamentem os seus filhos sob nenhuma circunstância, de modo a evitar a transmissão do VIH. A lamivudina é excretada no leite humano em concentrações semelhantes às detectadas no soro. Apesar de não confirmado, é expectável que o abacavir seja também secretado no leite humano. Portanto, recomenda-se que as mulheres não amamentem os seus filhos enquanto sob tratamento com Kivexa. **Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas** Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de efeitos adversos de Kivexa devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas. **Efeitos indesejáveis** As reacções adversas relatadas para Kivexa foram consistentes com os conhecidos perfis de segurança de abacavir e lamivudina, quando administrados como medicamentos separados. Para muitas destas reacções adversas, não está esclarecida a sua relação com a substância activa, com a grande variedade de medicamentos utilizados no controlo da infecção VIH ou se são resultado da doença subjacente. **Hipersensibilidade ao abacavir** (ver também Advertências e precauções especiais de utilização): Nos ensaios clínicos, aproximadamente 5% dos doentes tratados com abacavir desenvolveram uma reacção de hipersensibilidade. Nos ensaios clínicos com 600 mg de abacavir uma vez dia, a taxa de hipersensibilidade notificada permaneceu dentro do intervalo registado para 300 mg de abacavir dua vezes dia. Apesar das precauções tomadas, algumas destas reacções de hipersensibilidade representaram risco de vida e resultaram em morte. Esta reacção caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas indicativos de envolvimento multi-sistémico. Quase todos os doentes que desenvolveram reacções de hipersensibilidade apresentaram febre e/ou rash (geralmente maculopapular ou urticariforme) como parte do síndrome, no entanto, ocorreram reacções sem rash ou febre. Os sinais e sintomas desta reacção de hipersensibilidade estão descritos abaixo. Estes foram identificados quer a partir dos ensaios clínicos quer da farmacovigilância pós-comercialização. Aqueles que foram notificados **em pelo menos 10% dos doentes** com reacção de hipersensibilidade estão a negrito.

Pele	Rash (usualmente maculopapular ou urticariforme)
Tracto gastrintestinal	***Náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal**, ulceração oral*
Tracto respiratório	***Dispneia**, **tosse,** odinofagia, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, falência respiratória*
Outros	***Febre, letargia, mal-estar**, edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia*
Neurológicos/psiquiátricos	***Cefaleias**, parestesia*
Hematológicos	*Linfopenia*
Fígado/pâncreas	***Aumento dos valores dos testes da função hepática,** hepatite, falência hepática*
Músculosqueléticos	***Mialgia**, raramente miólise, artralgia, aumento da creatinafosfoquinase*
Urológicos	*Creatinina elevada, falência renal*

Alguns doentes com reacções de hipersensibilidade pareciam, inicialmente, ter gastrenterite, doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou doença do tipo gripe. Este atraso no diagnóstico de hipersensibilidade, resultou na continuidade do tratamento com abacavir ou na sua reintrodução, conduzindo a reacções de hipersensibilidade mais graves ou morte. Deste modo, o diagnóstico de reacção de hipersensibilidade deverá ser cuidadosamente considerado em doentes que refiram sintomas destas doenças. Os sintomas aparecem

usualmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, embora estas reacções possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. É necessário cuidadosa monitorização durante os 2 primeiros meses, com consulta de duas em duas semanas. É provável que a terapêutica intermitente possa aumentar o risco de desenvolvimento de sensibilização e, portanto, de ocorrência de reacções de hipersensibilidade clinicamente significativas. Por consequência, o doente deve ser advertido sobre a importância de tomar Kivexa regularmente. A re-administração de abacavir após uma reacção de hipersensibilidade, resulta na recorrência rápida dos sintomas em algumas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. **Os doentes que desenvolverem esta reacção de hipersensibilidade têm que interromper Kivexa e nunca mais reiniciar o tratamento com Kivexa, ou com qualquer outro medicamento que contenha abacavir (Ziagen ou Trizivir).** De forma a evitar atraso no diagnóstico e minimizar o risco de reacção de hipersensibilidade potencialmente fatal, o abacavir tem que ser interrompido permanentemente caso não se possa excluir hipersensibilidade, mesmo quando são possíveis outros diagnósticos (doenças respiratórias, síndrome gripal, gastrenterite ou reacções a outros medicamentos). **Após reinício de abacavir ocorreram reacções de hipersensibilidade de início rápido, incluindo reacções com risco de vida, em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (rash cutâneo, febre, sintomas gastrintestinais, respiratórios ou constitucionais tais como letargia e mal-estar) previamente à interrupção de abacavir. O sintoma isolado mais comum de reacção de hipersensibilidade foi rash cutâneo. Além disso, muito raramente, foram notificadas reacções de hipersensibilidade em doentes que reiniciaram a terapêutica e que <u>não</u> tinham apresentado <u>sintomas precedentes</u> de reacção de hipersensibilidade.** Em ambas as situações, caso se decida reiniciar abacavir, deverá ser feito num local em que sejam facilmente acessíveis cuidados médicos. Cada doente deve ser avisado sobre a reacção de hipersensibilidade ao abacavir. Muitas das reacções adversas listadas na tabela abaixo ocorreram frequentemente (náuseas, vómitos, diarreia, febre, letargia, rash) em doentes com hipersensibilidade a abacavir. Assim, os doentes com qualquer destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para despiste desta reacção de hipersensibilidade. Se Kivexa tiver sido interrompido em doentes que manifestaram qualquer destes sintomas e for tomada a decisão de reinicio do tratamento com um medicamento contendo abacavir, tal deve ser realizado num local onde a assistência médica esteja rapidamente disponível (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente. As reacções adversas consideradas no mínimo com nexo de causalidade possível com abacavir ou lamivudina estão listadas abaixo, segundo a classificação por sistema orgânico, classe de órgão e frequência absoluta. Estas frequências estão definidas como Muito frequentes (>1/10), Frequentes (>1/100, <1/10), Pouco frequentes (>1/1 000, <1/100), Raros (>1/10 000, <1/1 000) e Muito raros (<1/10 000).

Classe de órgãos	Abacavir	Lamivudina
Doenças do sangue e do sistema linfático		*Pouco frequentes:* Neutropenia e anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia *Muito raros:* Aplasia pura dos glóbulos vermelhos
Doenças do sitema imunitário	*Frequentes:* hipersensibilidade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	*Frequentes:* anorexia	
Doenças do sistema nervoso	*Frequentes:* cefaleias	*Frequentes:* Cefaleias, insónia. *Muito raros:* Foram notificados casos de neuropatia periférica (ou parestesia)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		*Frequentes:* Tosse, sintomas nasais
Doenças gastrintestinais	*Frequentes:* náuseas, vómitos, diarreia *Raros:* foi notificada pancreatite mas a sua relação causal com o tratamento com abacavir não está determinada	*Frequentes:* Náuseas, vómitos, dor abdominal ou cólicas, diarreia *Raros:* Aumento da amilase sérica. Foram notificados casos de pancreatite
Afecções hepatobiliares		*Pouco frequentes:* Aumento transitório das enzimas hepáticas (AST, ALT) *Raros:* Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	*Frequentes:* rash (sem sintomas sistémicos) *Muito raros:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	*Frequentes:* Rash, alopécia
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		*Frequentes:* Artralgia, alterações musculares *Raros:* Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	*Frequentes:* febre, letargia, fadiga	*Frequentes:* fadiga, mal-estar geral, febre.

Foram notificados casos de acidose láctica, por vezes fatal, usualmente associada a hepatomegalia grave e esteatose hepática, com a utilização de análogos de nucleósido (ver Advertências e precauções especiais de utilização). A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo). A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver Advertências e precauções especiais de utilização). **Sobredosagem** Além dos efeitos indesejáveis já referidos, não foram identificados sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com abacavir ou lamivudina. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver Efeitos indesejáveis), recomendando-se o tratamento de suporte padrão conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderá ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. Desconhece-se se o abacavir é eliminado por diálise peritoneal ou hemodiálise.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS Propriedades farmacodinâmicas Grupo farmacoterapêutico: inibidor nucleósido da transcriptase reversa (NRTIs). Código ATC: J05A F30. *<u>Mecanismo de acção e perfil de resistência</u>* O abacavir e a lamivudina são NRTIs e inibidores selectivos e potentes do VIH-1 e do VIH-2. Ambos, abacavir e lamivudina, são metabolizados sequencialmente até o 5'-trifosfato (TP) respectivo, que é a fracção activa, pelas cinases intracelulares. A lamivudina-TP e o carbovir-TP (forma trifosfatada activa do abacavir) são substratos para, e inibidores competitivos da transcriptase reversa (TR) do VIH. No entanto, pensa-se que a sua principal actividade antivírica consiste na incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. Os trifosfatos de abacavir e lamivudina mostram afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro. A lamivudina tem mostrado ser altamente sinérgica com a zidovudina, inibindo a replicação do VIH em culturas celulares. O abacavir mostra sinergismo *in vitro* em associação com amprenavir, nevirapina e zidovudina e tem demonstrado ter efeito aditivo em associação com a didanosina, estavudina e lamivudina. A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com desenvolvimento de uma alteração do aminoácido M184V, próximo do sítio activo da TR vírica. Esta variante surge quer *in vitro* quer em doentes com infecção pelo VIH-1 tratados com terapêutica antirretrovírica contendo lamivudina. Foram seleccionados *in vitro* isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir, associados com alterações genotípicas específicas na região dos codões para a transcriptase reversa (TR) (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência vírica ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão *in vitro* e *in vivo*, sendo necessárias múltiplas mutações para um aumento de oito vezes na CI_{50} do vírus selvagem, o que poderá representar um nível clinicamente significativo. Os isolados resistentes ao abacavir podem mostrar também sensibilidade reduzida à lamivudina, zalcitabina, tenofovir, entricitabina e/ou didanosina, mas permanecem sensíveis à zidovudina e à estavudina. Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir ou a lamivudina e antirretrovíricos de outras classes como por exemplo os IPs ou os NNRTIs. Foi demonstrada susceptibilidade reduzida ao abacavir em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, previamente tratados com outros inibidores nucleosídicos, aos quais são resistentes. Não é provável que os isolados clínicos com três ou mais mutações associadas aos NRTIs sejam susceptíveis ao abacavir. A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa M184V é limitada aos compostos antirretrovíricos da classe dos inibidores nucleósidos. A zidovudina, estavudina, abacavir e tenofovir mantêm a sua actividade antirretrovírica contra o VIH-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém a sua actividade antirretrovírica contra o VIH-1 resistente à lamivudina com mutação única M184V. *<u>Experiência clínica</u>* <u>Terapêutica em doentes sem tratamento prévio</u> A associação de abacavir e lamivudina como regime uma vez dia, é apoiada por um ensaio multicêntrico, controlado, em dupla ocultação (CNA30021) de 770 doentes infectados pelo VIH, sem terapêutica prévia. Estes doentes eram principalmente doentes assintomáticos infectados pelo VIH (estadio A do CDC). Os doentes foram randomizados para receber ou 600 mg de abacavir (ABC) uma vez dia, ou 300 mg duas vezes dia, em associação com 300 mg de lamivudina uma vez dia e 600 mg de efavirenze uma vez dia. Os resultados estão sumarizados na tabela abaixo:

Resposta virológica com base no ARN VIH-1 plasmático < 50 cópias/ml, na semana 48 (ITT-População em Intenção de Tratar)

Posologia	ABC uma vez/dia (N = 384)	ABC duas vezes/dia (N = 386)
Resposta virológica	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Observou-se sucesso clínico semelhante (valor estimado para diferença do tratamento: -1,7, IC 95% - 8,4, 4,9) para ambos os regimes. A partir destes resultados pode concluir-se com 95% de confiança que a verdadeira diferença não é superior a 8,4% em favor do regime duas vezes dia. Esta potencial diferença é suficientemente pequena para retirar uma conclusão global da não-inferioridade do abacavir uma vez dia relativamente a abacavir duas vezes dia. A incidência da falência virológica foi baixa e, geralmente, semelhante (carga viral > 50 cópias/ml) em ambos os grupos de tratamento, uma e duas vezes dia (10% e 8%, respectivamente). Na pequena amostra para a análise genotípica, verificou-se uma tendência para uma taxa superior de mutações associadas aos NRTIs no regime de abacavir uma vez dia versus duas vezes dia. Devido à limitada informação proveniente deste estudo, não se pode retirar conclusões definitivas. Informações de longo prazo, com abacavir utilizado como regime uma vez dia (superior a 48 semanas) são actualmente limitadas. <u>Doentes com terapêutica prévia</u> No estudo CAL30001, 182 doentes com falência virológica, sujeitos a tratamento prévio, foram randomizados e receberam tratamento com Kivexa uma vez dia ou 300 mg de abacavir duas vezes dia, mais 300 mg de lamivudina uma vez dia, ambos em associação com tenofovir e um IP ou um NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo Kivexa foi não-inferior ao grupo abacavir duas vezes dia, com base em reduções semelhantes no ARN VIH-1, como avaliado pela média da área sob a curva menos valores iniciais (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ cópias/ml versus -1,83 $\log_{10}$ cópias/ml respectivamente, IC 95% - 0,13, 0,38). As porporções com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (50% versus 47%) e < 400 cópias/ml (54% versus 57%) foram também semelhantes em cada grupo (população em intenção de tratar). Contudo, uma vez que no estudo só foram incluidos doentes com terapêutica antirretrovírica prévia moderada com um desequilibrio nos valores iniciais da carga vírica entre os braços do estudo, estes resultados devem ser interpretados com precaução. No estudo ESS30008, 260 doentes com controlo virológico numa terapêutica de primeira linha, num regime contendo 300 mg de abacavir mais 150 mg de lamivudina, ambos administrados duas vezes dia e um IP ou NNRTI, foram randomizados para continuar com este regime ou alterar para Kivexa mais um IP ou NNRTI durante 48 semanas. Os resultados indicaram que o grupo Kivexa estava associado com resultados virológicos semelhantes (não-inferior) comparativamente ao grupo abacavir mais lamivudina, com base na percentagem de indivíduos com ARN VIH-1 < 50 cópias/ml (90% e 85%, respectivamente, IC 95 % - 2,7, 13,5). **Propriedades farmacocinéticas** O comprimido de associação fixa (CDF) abacavir/lamivudina tem demonstrado ser bioequivalente a lamivudina e abacavir administrados separadamente. Este facto foi demonstrado num estudo cruzado de bioequivalência de 3 braços, de dose única de CDF (em jejum), versus 2 x 300 mg de abacavir mais 2 x 150 mg de lamivudina em comprimidos (em jejum), versus CDF administrado com uma refeição rica em gordura, em voluntários saudáveis (n = 30). Em jejum, não se verificou diferença significativa na extensão da absorção, como avaliado pela área sob a curva (AUC) e pela concentração máxima (C_{max}) da curva concentração plasmática-tempo, para cada componente. Também não se observaram diferenças clínicas significativas do efeito dos alimentos entre a administração de CDF em jejum ou pós-prandial. Estes resultados indicam que o CDF pode ser tomado com ou sem alimentos. As propriedades farmacocinéticas da lamivudina e do abacavir estão descritas abaixo. *<u>Absorção</u>* O abacavir e a lamivudina são bem e rapidamente absorvidos no tracto gastrintestinal, após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir e da lamivudina no adulto é, cerca de, 83 % e 80 - 85 %, respectivamente. O tempo médio (t_{max}) para as concentrações séricas máximas é de aproximadamente 1,5 horas e 1 hora para o abacavir e para a lamivudina, respectivamente. Após administração única de 600 mg de abacavir, a C_{max} média (CV) é de 4,26 µg/ml (28%) e a AUC_{∞} média (CV) é de 11,95 µg.h/ml (21%). Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de lamivudina, uma vez dia, durante sete dias, a C_{max} média (CV) no estado estacionário é 2,04 µg/ml (26%) e a AUC_{24} média (CV) é de 8,87 µg.h/ml (21%). *<u>Distribuição</u>* Ensaios de administração intravenosa efectuados com abacavir e lamivudina mostraram que o volume de distribuição aparente médio é de 0,8 e 1,3 l/kg, respectivamente. Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente (≈ 49%) às proteínas plasmáticas humanas, quando em concentrações terapêuticas. A lamivudina exibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e baixa ligação às principais proteínas plasmáticas *in vitro* (< 36%). Este facto indica uma baixa probabilidade para interacções medicamentosas devidas a deslocação da ligação às proteínas plasmáticas. A informação disponível mostra que o abacavir e a lamivudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e atingem o líquido cefalorraquidiano (LCR). Os ensaios clínicos com abacavir demonstraram uma relação LCR/AUC plasmática entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à CI_{50} do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia, em doses de 600 mg. A média da razão LCR/concentração sérica da lamivudina, 2-4 horas após administração oral, foi de aproximadamente 12%. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica. *<u>Metabolismo</u>* O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretado por via renal aproximadamente 2% da dose administrada, na forma inalterada. As principais vias metabólicas no ser humano são pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação, com formação do ácido 5'-carboxílico e do 5'-glucuronido que representam cerca de 66% da dose administrada. Estes metabolitos são excretados na urina. O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da forma inalterada. A probabilidade de interacções medicamentosas metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao reduzido grau de metabolismo hepático (5-10%). *<u>Eliminação</u>* O tempo de semi-vida médio do abacavir é de cerca de 1,5 horas. Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de abacavir, duas vezes dia, não há acumulação significativa do abacavir. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos, principalmente na urina. Cerca de 83% da dose administrada de abacavir é eliminada na urina, inalterada e na forma de metabolitos, o restante é eliminado nas fezes. O tempo de semi-vida de eliminação observado para a lamivudina é 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Estudos em doentes com insuficiência renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afectada pela disfunção renal. É necessário redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver Posologia e modo de administração). *<u>Farmacocinética intracelular</u>* Num estudo em 20 doentes com infecção VIH a receberem 300 mg de abacavir duas vezes dia, apenas com uma dose de 300 mg administrada antes do período de amostragem de 24 horas, a média geométrica do tempo de semi-vida intracelular terminal no estado estacionário do carbovir-TP foi de 20,6 h, comparativamente a 2,6 horas da média geométrica plasmática do tempo de semi-vida do abacavir, neste estudo. São esperadas cinéticas intracelulares semelhantes para a administração de 600 mg de abacavir, uma vez dia. Para doentes a receber 300 mg de lamivudina uma vez dia, o tempo de semi-vida intracelular terminal da lamivudina-TP foi prolongado para 16-19 horas, comparativamente ao tempo de semi-vida plasmático da lamivudina de 5-7 horas. Esta informação sustenta a utilização de 300 mg de lamivudina e 600 mg de abacavir uma vez dia, para o tratamento de doentes infectados pelo VIH. Adicionalmente, a eficácia desta associação administrada uma vez dia foi demonstrada num ensaio clínico piloto (CNA30021 – Ver Experiência clínica). *<u>Populações especiais</u> Insuficiência hepática:* Não está disponível informação sobre a utilização de Kivexa em doentes com insuficiência hepática. Os dados de farmacocinética foram obtidos para o abacavir e lamivudina isolados. O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em doentes com insuficiência hepática ligeira (classificação de Child-Pugh 5-6) a tomar uma dose única de 600 mg. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio de um factor de 1,89 na AUC do abacavir [1,32: 2,70], e de um factor de 1,58 no seu tempo de semi-vida de eliminação [1,22: 2,04]. Não é possível recomendar redução da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira devido à substancial variabilidade da exposição ao abacavir. A informação obtida em doentes com insuficiência hepática moderada a grave mostra que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente alterada pela disfunção hepática. *Insuficiência renal:* Os dados de farmacocinética foram obtidos para a lamivudina e abacavir isolados. O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com aproximadamente 2% excretados na urina na forma inalterada. A farmacocinética do abacavir é semelhante em doentes com doença renal terminal e em doentes com função renal normal. Estudos com a lamivudina mostraram que as concentrações plasmáticas (AUC) estão aumentadas em doentes com disfunção renal, devido à diminuição da depuração. É necessário redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min. *Idosos:* não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com idade superior a 65 anos. **INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS Lista dos excipientes** *Núcleo:* estearato de magnésio, celulose microcristalina, carboximetilamido sódico. *Revestimento:* Opadry Laranja YS-1-13065-A contendo: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, polissorbato 80 e laca de alumínio amarelo alaranjado S (E110). **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Glaxo Group Ltd,Greenford - Middlesex UB6 0NN, Reino Unido **NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO** Embalagem de 30 comprimidos Nº Registo U.E.: EU/1/04/298/002 Nº Código Nacional: 5252085 **DATA DA AIM:** Dezembro 2004 **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** Novembro 2005 Medicamento de receita médica restrita.